

EL LIBRO DE LAS ENFERMEDADES ALÉRGICAS

Editores: Dr. Tomás Chivato
Dr. José Manuel Zubeldia Dr. Ignacio Jáuregui
Dra. María Luisa Baeza Dr. Carlos J. Senent

FUNDACIÓN BBVA



SEGUNDA EDICIÓN ACTUALIZADA Y AMPLIADA

Fundación
BBVA

 seaic
fundación

EL LIBRO DE LAS ENFERMEDADES ALÉRGICAS

EL LIBRO DE LAS ENFERMEDADES ALÉRGICAS

Editores:
Dr. Tomás Chivato
Dr. José Manuel Zubeldia
Dr. Ignacio Jáuregui
Dra. María Luisa Baeza
Dr. Carlos J. Senent

SEGUNDA EDICIÓN ACTUALIZADA Y AMPLIADA



La versión digital de esta obra ofrece material añadido: videoresúmenes de los capítulos por sus autores o infografías, entre otros. Acceso gratuito en www.fbbva.es/alergia

La decisión de la Fundación BBVA de publicar el presente libro no implica responsabilidad alguna sobre su contenido ni sobre la inclusión, dentro de esta obra, de documentos o información complementaria facilitada por los autores.

No se permite la reproducción total o parcial de esta publicación, incluido el diseño de la cubierta, ni su incorporación a un sistema informático, ni su transmisión por cualquier forma o medio, sea electrónico, mecánico, reprográfico, fotoquímico, óptico, de grabación u otro sin permiso previo y por escrito del titular del *copyright*.

DATOS INTERNACIONALES DE CATALOGACIÓN

El libro de las enfermedades alérgicas / editores:
José Manuel Zubeldia, M.^a Luisa Baeza, Tomás Chivato,
Ignacio Jáuregui y Carlos J. Senent – 2.^a ed. – Bilbao:
Fundación BBVA, 2021.

574 p. ; 28 cm
ISBN: 978-84-92937-83-7
1. Alergia I. Zubeldia, José Manuel. II. Baeza, M.^a Luisa.
III. Fundación BBVA, ed.
616

Segunda edición, 2021

© los autores, 2021

© Fundación BBVA, 2021
Plaza de San Nicolás, 4. 48005 Bilbao

ISBN: 978-84-92937-83-7
DEPÓSITO LEGAL: BI 01497-2021

EDICIÓN Y PRODUCCIÓN: Ergon Creación, S. A.
DISEÑO Y MAQUETACIÓN: Ergon Creación, S. A.
IMPRESIÓN Y ENCUADERNACIÓN: Monterreina Comunicación, S. L. U.

Impreso en España - *Printed in Spain*

Los libros editados por la Fundación BBVA están elaborados sobre papel con un 100% de fibras recicladas, según las más exigentes normas ambientales europeas.

Autores

Dra. Ioana Agache

Médico especialista en Alergología. Profesora de la Facultad de Medicina de la Universidad Transilvania, Brasov, Rumanía. Expresidenta de la Academia Europea de Alergia e Inmunología Clínica, 2017-2019

Dra. Elena Alonso Lebrero

Médico especialista en Alergología y especialista en Pediatría. Hospital Materno Infantil Gregorio Marañón, Madrid

Dr. Alberto Álvarez-Perea

Médico especialista en Alergología. Servicio de Alergia del Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid

Dra. Teresa de Aramburu Mera

Médico especialista en Alergología. Sección de Alergología del Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla

Dra. M.^a Teresa Audicana Berasategui

Médico especialista en Alergología e Inmunología Clínica. Servicio de Alergología e Inmunología Clínica del Hospital Universitario Araba, Vitoria

Dra. M.^a Luisa Baeza Ochoa de Ocáriz

Médico especialista en Alergología e Inmunología Clínica. Jefe de Sección del Servicio de Alergia y tutora de residentes de Alergología del Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid

Dra. Alicia Barra Castro

Médico especialista en Alergología. Investigadora del Instituto Ramón y Cajal para la Investigación Sanitaria. Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid

Dra. Yvelise Barrios del Pino

Médico especialista en Inmunología Clínica. Médico adjunto del Hospital Universitario de Canarias, Tenerife

Dra. Blanca Barroso García

Médico especialista en Alergología. Servicio de Alergología del Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz, Madrid

Dr. Carlos Blanco Guerra

Médico especialista en Alergología. Jefe de Servicio de Alergología del Hospital Universitario de La Princesa, Madrid. Profesor asociado del Grado de Biotecnología de la Universidad Politécnica de Madrid. Presidente de la Sociedad de Madrid-Castilla La Mancha de Alergología

Dra. Gádor Bogas Herrera

Médico especialista en Alergología. Facultativo especialista de Área del Hospital Regional Universitario de Málaga. Investigadora del programa Juan Rodés del ISCIII

Dra. Nieves Cabañas Higuero

Médico especialista en Alergología. Servicio de Alergología del Complejo Hospitalario Universitario de Toledo

Dra. Paula Cabrera Freitag

Médico especialista en Alergología. Servicio de Alergia del Hospital Materno Infantil Gregorio Marañón, Madrid

Dra. Victoria Cardona Dahl

Médico especialista en Alergología. Sección de Alergología del Servicio de Medicina Interna del Hospital Universitario Vall d'Hebron, Barcelona

Dra. Teresa Carrillo Díaz

Médico especialista en Alergología. Jefe de Sección de Alergología del Hospital Universitario de Gran Canaria Dr. Negrín, Las Palmas de Gran Canaria. Profesora titular de Medicina de la Universidad de Las Palmas de Gran Canaria

Dr. Tomás Chivato Pérez

Médico especialista en Alergología. Catedrático y decano de la Facultad de Medicina de la Universidad CEU San Pablo, Madrid. Vicepresidente de Ciencia de la Academia Europea de Alergia e Inmunología Clínica

Dra. Anna Cisteró-Bahima

Médico especialista en Alergología. Jefe de Servicio de Alergología del Hospital Universitario Dexeus (Grupo Quirónsalud), Barcelona

Dr. Carlos Colás Sanz

Médico especialista en Alergología. Jefe de Servicio de Alergología del Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa-Instituto de Investigación Sanitaria Aragón, Zaragoza

Dra. Amparo Conde Alcañiz

Médico especialista en Alergología. Unidad de Alergia a Medicamentos. Unidad de Gestión Clínica de Alergología del Hospital Universitario Virgen Macarena, Sevilla

Dr. Francisco Javier Contreras Porta

Médico especialista en Alergología. Servicio de Alergología del Hospital Universitario La Paz, Madrid

Dr. José Luis Cubero Saldaña

Médico especialista en Alergología. Servicio de Alergología del Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa-Instituto de Investigación Sanitaria Aragón, Zaragoza

Dr. Ignacio J. Dávila González

Médico especialista en Alergología. Jefe de Servicio de Alergología del Complejo Asistencial Universitario de Salamanca. Catedrático de la Universidad de Salamanca

Dr. Julio Delgado Romero

Médico especialista en Alergología. Unidad de Asma. Unidad de Gestión Clínica de Alergología del Hospital Universitario Virgen Macarena, Sevilla

Dr. Javier Domínguez Ortega

Médico especialista en Alergología. Médico adjunto del Servicio de Alergia del Hospital Universitario La Paz, Madrid

Dra. M.ª Teresa Dordal Culla

Médico especialista en Alergología. Unidad de Alergia, Servicio de Medicina Interna del Hospital Universitario de Bellvitge, L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona

Dr. Ernesto Enrique Miranda

Médico especialista en Alergología. Jefe de Sección de Alergología del Hospital General Universitario de Castellón

Dra. Alicia Enríquez Matas

Médico especialista en Alergología. Servicio de Alergia del Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid

Dra. Montserrat Fernández Rivas

Médico especialista en Alergología e Inmunología Clínica. Jefe de Servicio de Alergia del Hospital Clínico San Carlos, Madrid. Profesora asociada de Medicina de la Universidad Complutense de Madrid. Jefe del grupo de investigación en Alergia del Instituto de Investigación Sanitaria San Carlos (IdISSC)

Dra. Consuelo Fernández Rodríguez

Médico especialista en Alergología. Jefe de Sección del Servicio de Alergia del Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid

Dra. Marta Ferrer Puga

Médico especialista en Alergología. Directora del Departamento de Alergología y directora médica asistencial de la Clínica Universidad de Navarra, Pamplona. Catedrática de Alergología e Inmunología Clínica de la Facultad de Medicina de la Universidad de Navarra

Dra. Ana Fiandor Román

Médico especialista en Alergología. Jefe de Sección del Servicio de Alergia del Hospital Universitario La Paz, Madrid

Dra. Victoria Fuentes Aparicio

Médico especialista en Alergología. Servicio de Alergia del Hospital Materno Infantil Gregorio Marañón, Madrid

Dr. José Luis García Abujeta

Médico especialista en Alergología. Médico adjunto de la Sección de Alergología del Hospital Marina Baixa, Villajoyosa, Alicante

Dra. Blanca E. García Figueroa

Médico especialista en Alergología. Servicio de Alergología del Complejo Hospitalario de Navarra, Pamplona

Dra. Irene García Gutiérrez

Médico especialista en Alergología. Facultativo del Servicio de Alergología del Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid

Dr. Ismael García Moguel

Médico especialista en Alergología. Servicio de Alergia del Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid

Dra. María Asunción García Sánchez

Profesora contratada doctora de la Facultad de Medicina de la Universidad de Salamanca

Dra. María José Goikoetxea Lapresa

Médico especialista en Alergología. Departamento de Alergología de la Clínica Universidad de Navarra, Pamplona. Profesora asociada de Alergología e Inmunología Clínica de la Facultad de Medicina de la Universidad de Navarra

Dr. Ruperto González Pérez

Médico especialista en Alergología. Servicio de Alergología del Hospital Universitario de Canarias, Tenerife

Dr. Manuel de las Heras Gozalo

Médico especialista en Alergología. Servicio de Alergología del Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz, Madrid

Dr. Francisco Javier Hernández Arbeiza

Médico especialista en Alergología. Jefe de Sección de Alergología del Complejo Hospitalario Universitario de Cáceres

Dra. Valeria Herrera-Lasso Regás

Médico especialista en Alergología. Unidad de Alergología del Hospital Universitario de Bellvitge, L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona

Dra. María Dolores Paloma Ibáñez Sandín

Médico especialista en Alergología. Jefe de Servicio de Alergología del Hospital Infantil Universitario Niño Jesús, Madrid

Dr. Juan Manuel Igea Aznar

Médico especialista en Alergología. Especialista en la Clínica Alergoasma, Salamanca

Dra. Sonsoles Infante Herrero

Médico especialista en Alergología. Servicio de Alergia del Hospital Materno Infantil Gregorio Marañón, Madrid

Dra. María Isidoro García

Jefe de Servicio de Análisis Clínicos-Bioquímica Clínica. Sección de Genética Molecular y Farmacogenética del Complejo Asistencial Universitario de Salamanca. Profesora asociada de Medicina Molecular de la Facultad de Medicina de la Universidad de Salamanca

Dr. Ignacio Jáuregui Presa

Médico especialista en Alergología. Médico adjunto del Servicio de Alergia del Hospital Universitario Cruces, Barakaldo, Vizcaya

Dra. María del Mar Jiménez Lara

Médico especialista en Alergología. Servicio de Alergología del Hospital Virgen del Valle, Toledo

Dr. Marek Jutel

Médico especialista en Alergología. Profesor de la Facultad de Medicina Cracovia, Polonia. Presidente de la Academia Europea de Alergia e Inmunología Clínica, 2019-2021

Dra. María Belén de La Hoz Caballer

Médico especialista en Alergología. Jefe de Servicio de Alergología del Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid. Profesora asociada del Departamento de Medicina de la Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud de la Universidad de Alcalá de Henares

Dr. Ramon Leonart Bellfill

Médico especialista en Alergología. Unidad de Alergología del Hospital Universitario de Bellvitge, L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona

Dr. Teófilo Lobera Labairu

Médico especialista en Alergología. Jefe de Sección de Alergología del Hospital San Pedro, Logroño

Dra. Virginia de Luque Piñana

Médico especialista en Alergología. Sección de Alergia del Hospital Universitario Virgen Macarena, Sevilla

Dra. Eva Marchán Martín

Médico especialista en Alergología. Servicio de Alergología del Hospital Virgen del Valle, Toledo

Dra. M.ª Belén Mateo Borrega

Médico especialista en Alergología. Sección de Alergología del Hospital Universitario de Guadalajara

Dr. Víctor Matheu Delgado

Médico especialista en Alergología. Médico adjunto del Hospital Universitario de Canarias, Tenerife

Dr. Alfonso Miranda Páez

Médico especialista en Alergología. Facultativo especialista de Área del Servicio de Alergología del Hospital Universitario Carlos Haya, Málaga. Alergólogo del Hospital Quirón, Málaga. Excoordinador del Comité de Alergia a Veneno de Himenópteros de la Sociedad Española de Alergología e Inmunología Clínica. Expresidente de la Sociedad Andaluza de Alergología (Alergosur)

Dr. Ángel Moral de Gregorio

Médico especialista en Alergología. Servicio de Alergología del Hospital Virgen del Valle, Toledo. Presidente del Comité de Aerobiología de la Sociedad Española de Alergología e Inmunología Clínica

Dr. Francisco Javier Muñoz Bellido

Médico especialista en Alergología. Servicio de Alergología del Complejo Asistencial Universitario de Salamanca. Profesor asociado de Alergología de la Facultad de Medicina de la Universidad de Salamanca

Dra. Begoña Navarro Gracia

Médico especialista en Alergología. Servicio de Alergología del Hospital Universitario Dexeus (Grupo Quirónsalud), Barcelona

Dra. Ana M.ª Navarro Pulido

Médico especialista en Alergología. Unidad de Gestión Clínica de Alergología del Hospital Universitario Virgen Macarena, Sevilla

Dr. José María Olaguibel Rivera

Médico especialista en Alergología. Servicio de Alergología del Complejo Hospitalario de Navarra, Pamplona. Profesor clínico asociado de la Facultad de Medicina de la Universidad de Navarra

Dra. Isabel Ojeda Fernández

Médico especialista en Alergología. Directora médica de la Clínica de Asma y Alergia Dres. Ojeda, Madrid

Dr. Pedro Ojeda Fernández

Médico especialista en Alergología. Director médico de la Clínica de Asma y Alergia Dres. Ojeda, Madrid

Dr. Roberto Pelta Fernández

Médico especialista en Alergología. Servicio de Alergia del Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid. Historiador de la Sociedad Española de Alergología e Inmunología Clínica

Dra. Celia Pinto Fernández

Médico especialista en Alergología. Unidad de Alergia Infantil ALPEDIA. Equipo de Pediatría y Adolescencia del Hospital Ruber Internacional, Madrid

Dr. Sergio Luis Porcel Carreño

Médico especialista en Alergología. Facultativo especialista de Área de la Sección de Alergología del Complejo Hospitalario Universitario de Cáceres

Dra. Paloma Poza Guedes

Médico especialista en Alergología. Servicio de Alergología del Hospital Universitario de Canarias, Tenerife

Dra. M.ª Dolores del Pozo Gil

Médico especialista en Alergología. Médico adjunto de la Sección de Alergología del Hospital San Pedro, Logroño

Dra. Alicia Prieto García

Médico especialista en Alergología. Servicio de Alergia del Hospital Universitario Gregorio Marañón, Madrid

Dr. Joaquín Quiralte Enríquez

Médico especialista en Alergología. Jefe de Sección de Alergología del Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla

Dr. Santiago Quirce Gancedo

Médico especialista en Alergología. Jefe de Servicio de Alergia del Hospital Universitario La Paz, Madrid. Profesor asociado del Departamento de Medicina de la Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de Madrid

Dr. Antonio Ramírez Jiménez

Médico especialista en Alergología. Unidad de Alergia Alimentaria. Unidad de Gestión Clínica de Alergología del Hospital Universitario Virgen Macarena, Sevilla

Dra. Vanessa Rodríguez García

Médico especialista en Alergología e Inmunología Clínica. Clínica Subiza (Centro de Alergología-Inmunología clínica y Unidad de Aerobiología), Madrid

Dra. Virginia Rodríguez Vázquez

Médico especialista en Alergología. Servicio de Alergia del Área Sanitaria de Santiago y Barbanza, Santiago de Compostela

Dra. Marina Sabaté Brescó

Doctora en Biología. Investigadora de la Clínica Universidad de Navarra, Pamplona

Dra. María Salas Cassinello

Médico especialista en Alergología. Facultativo especialista de Área del Hospital Regional Universitario de Málaga

Dra. María Cesárea Sánchez Hernández

Médico especialista en Alergología. Unidad de Gestión Clínica de Alergología del Hospital Universitario Virgen Macarena, Sevilla

Dra. Inmaculada Sánchez Machín

Médico especialista en Alergología. Jefe de Servicio de Alergología del Hospital Universitario de Canarias, Tenerife

Dra. Isabel Sánchez Matas

Médico especialista en Alergología. Servicio de Alergología del Hospital Virgen del Valle, Toledo

Dr. Joaquín Sastre Domínguez

Médico especialista en Alergología. Jefe de Servicio de Alergología del Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz, Madrid. Profesor asociado de Medicina de la Universidad Autónoma de Madrid

Dr. Carlos J. Senent Sánchez

Médico especialista en Alergología. Jefe de Servicio de Alergología del Hospital Virgen del Valle, Toledo

Dra. Pilar Serrano Delgado

Médico especialista en Alergología. Sección de Alergia del Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba. Profesora asociada de Medicina de la Universidad de Córdoba

Dr. Javier Subiza Garrido Lestache

Médico especialista en Alergología e Inmunología Clínica. Clínica Subiza (Centro de Alergología-Inmunología clínica y Unidad de Aerobiología), Madrid

Dra. Gemma Tapia de Pedro

Médico especialista en Alergología. Servicio de Alergología del Hospital Virgen del Valle, Toledo

Dra. Pilar Tornero Molina

Médico especialista en Alergología. Médico adjunto del Servicio de Alergología del Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid

Dra. María Cruz Torres Gorri

Médico especialista en Alergología. Médico adjunto de la Sección de Alergología del Hospital General Universitario de Castellón

Dra. María José Torres Jaén

Médico especialista en Alergología. Jefe de Servicio de Alergología del Hospital Regional Universitario de Málaga. Profesora titular de Medicina de la Facultad de Medicina de la Universidad de Málaga. Coordinadora de la RETICS ARADyAL del ISCIII

Dra. Marcela Valverde Monge

Médico especialista en Alergología. Servicio de Alergología del Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz, Madrid

Dra. Rosialzira Natasha Vera Berrios

Médico especialista en Alergología e Inmunología Clínica. Investigadora del Grupo de Alergia del Instituto de Investigación San Carlos (IdISSC)

Dra. Olalla Verdeguer Segarra

Médico especialista en Alergología. Sección de Alergología del Hospital Universitario de Gran Canaria Dr. Negrín, Las Palmas de Gran Canaria

Dra. Gabriela Zambrano Ibarra

Médico especialista en Alergología. Servicio de Alergia del Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid

Dr. José Manuel Zubeldia Ortuño

Médico especialista en Alergología. Jefe de Servicio de Alergia del Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid. Profesor asociado de Medicina de la Universidad Complutense de Madrid

Índice general

Presentación	13
Introducción.....	15

ASPECTOS GENERALES

1. ¿Qué es la alergia? Importancia de las enfermedades alérgicas Carlos Colás Sanz, José Luis Cubero Saldaña y Tomás Chivato Pérez.....	19
2. La historia del desarrollo de los conocimientos en Alergología. Malaria, coronavirus y alergia. Alérgicos ilustres Roberto Pelta Fernández	27
3. La alergia en Europa Marek Jutel, Ioana Agache y Tomás Chivato Pérez.....	39

¿CÓMO SE PRODUCEN LAS ENFERMEDADES ALÉRGICAS?

4. Mecanismos de las reacciones alérgicas José Manuel Zubeldia Ortúño	49
5. Agentes responsables de las enfermedades alérgicas M.ª Luisa Baeza Ochoa de Ocáriz	61
6. Los genes, el medio ambiente y la alergia María Asunción García Sánchez, María Isidoro García e Ignacio J. Dávila González	71

LOS RESPONSABLES DE LA RINOCONJUNTIVITIS Y EL ASMA ALÉRGICAS

7. La alergia por pólenes: ¿qué son y cómo evitarlos? Ángel Moral de Gregorio.....	85
8. La alergia al polvo: los ácaros ¿qué son y cómo evitarlos? Teresa Carrillo Díaz y Olalla Verdeguer Segarra	95
9. La alergia a la humedad: los hongos ¿qué son y cómo evitarlos? Carlos J. Senent Sánchez y Gemma Tapia de Pedro....	103
10. La alergia a las mascotas y a otros animales Manuel de las Heras Gozalo, Blanca Barroso García y Marcela Valverde Monge.....	113

LA ALERGIA RESPIRATORIA

11. La rinitis y la rinoconjuntivitis Ana M.ª Navarro Pulido, M.ª Teresa Dordal Culla y María Cesárea Sánchez Hernández	127
12. ¿Qué es el asma? Joaquín Sastre Domínguez.....	135
13. El asma en el trabajo Santiago Quirce Gancedo	147
14. Vivir con asma: la influencia del entorno Javier Subiza Garrido Lestache y Vanessa Rodríguez García	157
15. Enfermedades alérgicas pulmonares poco frecuentes Francisco Javier Hernández Arbeiza y Sergio Luis Porcel Carreño	169

LA ALERGIA EN LA PIEL

16. La urticaria y el angioedema Marta Ferrer Puga	183
17. El eccema José Luis García Abujeta	193
18. La dermatitis atópica Ramon Lleonart Bellfill y Valeria Herrera-Lasso Regás	203
19. La alergia al sol M.ª Dolores del Pozo Gil.....	213

LA ALERGIA A LOS ALIMENTOS

20. La alergia a los alimentos. ¿Cómo convivir con ella? Montserrat Fernández Rivas y Rosialzira Natasha Vera Berrios.....	223
21. La alergia a la leche María Dolores Paloma Ibáñez Sandín.....	231
22. La alergia al huevo Elena Alonso Lebrero y Celia Pinto Fernández	243
23. La alergia a frutas y verduras Begoña Navarro Gracia y Anna Cisteró-Bahima	255

24. La alergia a cereales, legumbres y frutos secos
María Cruz Torres Gorriz y Ernesto Enrique Miranda 265

25. La alergia a pescados y mariscos y *Anisakis simplex*
Ana Fiandor Román y
M.ª Teresa Audicana Berasategui..... 275

26. La alergia a las carnes
Blanca E. García Figueroa y
M.ª Belén Mateo Borrega 287

27. Tratamiento actual de la alergia a los alimentos
Sonsoles Infante Herrero y Paula Cabrera Freitag..... 293

LA ALERGIA A LOS MEDICAMENTOS

28. ¿Qué es la alergia a los medicamentos?
Teófilo Lobera Labairu..... 301

29. La alergia a los antibióticos
María José Torres Jaén, María Salas Cassinello y
Gádor Bogas Herrera 309

30. La alergia a los antiinflamatorios
Joaquín Quiralte Enríquez y Teresa de Aramburu Mera .. 319

31. La alergia a otros medicamentos
Eva Marchán Martín, Isabel Sánchez Matas y
María del Mar Jiménez Lara..... 327

32. La alergia en el quirófano
Pilar Tornero Molina 335

33. Recomendaciones y soluciones para el paciente alérgico a medicamentos
Nieves Cabañas Higuero 343

OTRAS ENFERMEDADES ALÉRGICAS

34. La anafilaxia y el choque anafiláctico
Viktòria Cardona Dahl y Alberto Álvarez-Perea 351

35. La alergia al látex
Carlos Blanco Guerra 359

36. La alergia a las abejas, a las avispas y a otros insectos
Alfonso Miranda Páez..... 367

37. Enfermedades alérgicas raras
Alicia Prieto García..... 375

SITUACIONES ESPECIALES

38. La alergia y el embarazo
Pedro Ojeda Fernández e Isabel Ojeda Fernández 385

39. La alergia y el deporte
Javier Domínguez Ortega 393

40. La alergia y la escuela
Paloma Poza Guedes, Ruperto González Pérez y
Francisco Javier Contreras Porta 403

¿CÓMO SE ESTUDIAN LAS ENFERMEDADES ALÉRGICAS?

41. Pruebas cutáneas
Gabriela Zambrano Ibarra 413

42. Los análisis de sangre para el estudio de la alergia
María José Goikoetxea Lapresa y
Marina Sabaté Brescó 423

43. Los estudios de las vías respiratorias
José María Olaguibel Rivera 433

44. Pruebas de exposición controlada con alimentos y medicamentos
Antonio Ramírez Jiménez, Amparo Conde Alcañiz
y Julio Delgado Romero 441

45. Pruebas diagnósticas de valor incierto o no comprobado
Juan Manuel Igea Aznar 449

EL TRATAMIENTO DE LAS ENFERMEDADES ALÉRGICAS

46. Los antihistamínicos
Ignacio Jáuregui Presa 461

47. Los broncodilatadores
Consuelo Fernández Rodríguez,
Alicia Enríquez Matas e Ismael García Moguel..... 471

48. Los corticoides
Francisco Javier Muñoz Bellido 479

49. La educación del paciente en el manejo de los dispositivos de inhalación
Victoria Fuentes Aparicio y
Virginia Rodríguez Vázquez 489

50. Otros medicamentos para el tratamiento de las enfermedades alérgicas
Víctor Matheu Delgado, Yvelise Barrios del Pino
e Inmaculada Sánchez Machín 499

51. La medicina complementaria y alternativa en Alergología
Alicia Barra Castro, Irene García Gutiérrez y
María Belén de La Hoz Caballer 511

52. Vacunas para el tratamiento de las enfermedades alérgicas
Virginia de Luque Piñana y Pilar Serrano Delgado 521

Glosario 529

Índice alfabético 555

Créditos fotográficos y de ilustraciones 573

Índice de anexos multimedia 575

Presentación

Una de cada cuatro personas padece algún trastorno alérgico, una patología crónica con la que debe aprender a convivir y que puede llegar a ser de extrema gravedad. Se percibe además un aumento constante en la prevalencia de las enfermedades alérgicas, un fenómeno asociado a la crisis climática global, entre otros factores. No en vano muchos expertos consideran a las patologías alérgicas la epidemia no infecciosa del siglo XXI en los países desarrollados.

Es este elevado impacto de la alergia en la calidad de vida de la población lo que da sentido a esta segunda edición de *El libro de las enfermedades alérgicas*, publicado por la Fundación BBVA con la colaboración de la Fundación de la Sociedad Española de Alergología e Inmunología Clínica (SEAIC).

La obra pone al alcance del público en general información actualizada de gran rigor científico, elaborada por 93 médicos especialistas. Los millones de visitas a la versión electrónica de su primera edición, publicada en 2012, confirmaron la gran demanda social de contenidos divulgativos de alta calidad, y consolidan *El libro de las enfermedades alérgicas* como obra de referencia en español en este campo.

La exposición en formato de preguntas y respuestas no varía, si bien se han revisado todos los capítulos, actualizándolos a partir de la información más reciente. La versión digital ofrece gran número de vídeos, muchos de ellos de carácter práctico, en los que poder ver desde cómo se utilizan los distintos tipos de dispositivos para afrontar una crisis asmática hasta en qué consiste una espirometría o un *prick-test*. Esta versión está diseñada para poderse consultar de una forma ágil desde cualquier tipo de dispositivo electrónico. Los autores son expertos de más de cuarenta hospitales y clínicas especializadas, que al colaborar en esta obra permiten a la comunidad internacional de habla hispana acceder a valiosa información contrastada. En la versión digital, sus exposiciones claras y directas pueden además ser escuchadas de viva voz en los videoresúmenes o audios de cada capítulo. No menos útiles son los anexos,

con información orientada al paciente: fácil de encontrar, de entender e incluso de compartir digitalmente.

Si el conocimiento es valioso siempre, cuando ataña a la alergia alcanza el rango de necesidad. Las patologías alérgicas combinan su carácter crónico con la aparición de brotes, para cuyo control es esencial tanto un diagnóstico y tratamiento correctos como el manejo adecuado por parte del paciente. Las personas alérgicas deben mantener una fiel adhesión al tratamiento y adoptar hábitos compatibles con una vida libre de episodios el mayor tiempo posible.

De ahí el valor de esta obra, y de ahí el que gran parte de los nuevos contenidos hagan referencia al modo de compatibilizar la enfermedad alérgica con la actividad en los entornos de ocio, deportivo y educativo. Un mayor conocimiento por parte de los pacientes se traduce en una reducción de la morbilidad y de los costes asistenciales, así como en mayor calidad de vida percibida.

La difusión del conocimiento en el ámbito de la salud es una dimensión esencial del programa de actividad de la Fundación BBVA en Biomedicina. Esta área incluye igualmente el impulso a la investigación a través de acuerdos con grandes centros, el apoyo directo a grupos e investigadores mediante los programas de Ayudas a Equipos y Becas Leonardo, y el reconocimiento de contribuciones fundamentales, como las galardonadas en los Premios Fundación BBVA Fronteras del Conocimiento.

Felicitamos a los autores porque esta segunda edición demuestra que su obra, en efecto, ha captado el interés de una sociedad que demanda información de calidad en el ámbito de la salud. Como en su primera edición, *El libro de las enfermedades alérgicas* aspira a convertirse también en una útil herramienta para los profesionales de la salud en su comunicación al público de la etiología, manifestaciones y tratamiento de las enfermedades alérgicas.

Introducción

Las enfermedades alérgicas son un problema global de salud pública, cuya incidencia no ha parado de crecer en las últimas décadas, con el correspondiente impacto sobre la salud y los recursos sanitarios disponibles. Además, el limitado conocimiento de estas enfermedades por la población, así como el retraso de un diagnóstico y tratamiento adecuados, conducen a un incremento considerable en los costes y, sobre todo, deterioran la calidad de vida de las personas que las sufren y sus familias, al aumentar las complicaciones y mortalidad de estos procesos. Consideramos, pues, que difundir su conocimiento es una importante misión, que nos corresponde tanto al personal sanitario como a las instituciones, públicas o privadas.

Con este motivo, en 2012 nació la primera edición de esta obra, fruto de la labor conjunta de destacados especialistas en Alergología de nuestro país y la Fundación BBVA. En ella se recogió de forma rigurosa la información más actualizada sobre las enfermedades alérgicas, en un lenguaje claro y comprensible, y mediante un formato de preguntas y respuestas concretas muy directo, dando réplica a las incógnitas que con más frecuencia se plantean las personas que sufren y conviven con procesos alérgicos. Durante estos años, *El libro de las enfermedades alérgicas* ha cumplido con creces las expectativas depositadas en él, convirtiéndose en la obra de divulgación más consultada sobre los trastornos alérgicos en el mundo de habla hispana.

Para la presente edición, hemos realizado una nueva redacción de los capítulos de la primera edición, añadiendo iconografía y anexos, además de abarcar nuevos aspectos relacionados con el embarazo, el deporte o la escuela. A lo largo de sus cincuenta y dos capítulos, hemos actualizado la información científica, conservando un lenguaje simple y claro. En las primeras secciones se describen aspectos epidemiológicos y mecanismos de los agentes que producen las enfermedades alérgicas. Se continúa con el abordaje de los procesos alérgicos que afectan a las vías respiratorias y a la piel,

así como los producidos por alimentos, medicamentos u otros agentes. Se concluye con información renovada de su diagnóstico y tratamiento, como las terapias biológicas o los procedimientos de desensibilización. En la versión digital de esta obra se incluye información adicional para los lectores que deseen profundizar en aspectos concretos.

Los editores de esta segunda edición queremos agradecer el impulso a la iniciativa por parte de la Fundación BBVA, en la persona de su director, D. Rafael Pardo, y reconocer el apoyo recibido de la Fundación de la Sociedad Española de Alergología e Inmunología Clínica (SEAIC). Vaya nuestro agradecimiento especial a Cathrin Scupin y Mercedes Bravo, del Espacio Digital de la Fundación BBVA, así como a Silvia Churruca, directora de su Departamento de Comunicación y Relaciones Institucionales, por encauzar este complejo proyecto. Reconocemos también el esfuerzo de la Editorial Ergon por haber sabido plasmar este reto, con nuestro agradecimiento especial a Mayte Revuelta y Javier Picabea. Finalmente, esta segunda edición no hubiera sido posible sin el entusiasmo y dedicación de sus noventa y tres autores, que supieron simultanear la preparación de sus capítulos con una situación de riesgo laboral y sobrecarga asistencial sin precedentes en plena pandemia por el coronavirus. Los editores agradecemos especialmente este esfuerzo añadido a todos y cada uno de los autores.

El objetivo final de esta segunda edición de *El libro de las enfermedades alérgicas* es el mismo que inspiró la primera: informar y concienciar al conjunto de la población acerca del origen de las enfermedades alérgicas, sus manifestaciones, métodos más actuales de diagnóstico, su prevención y tratamiento, con el fin de mejorar la calidad de vida de los pacientes alérgicos y de las personas que conviven con ellos. Volver a conseguirlo nos resultaría a todos la más grata de las distinciones.

Editores de la obra

CAPÍTULO 1

¿Qué es la alergia? Importancia de las enfermedades alérgicas

Dr. Carlos Colás Sanz

Médico especialista en Alergología. Jefe de Servicio de Alergología del Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa-Instituto de Investigación Sanitaria Aragón, Zaragoza

Dr. José Luis Cubero Saldaña

Médico especialista en Alergología. Servicio de Alergología del Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa-Instituto de Investigación Sanitaria Aragón, Zaragoza.

Dr. Tomás Chivato Pérez

Médico especialista en Alergología. Catedrático y decano de la Facultad de Medicina de la Universidad CEU San Pablo, Madrid
Vicepresidente de Ciencia de la Academia Europea de Alergia e Inmunología Clínica

RESUMEN

- Las enfermedades alérgicas (EEAA) son procesos muy frecuentes, que afectan preferentemente a niños y personas jóvenes en las fases de sus vidas en las que la producción laboral o académica es más intensa.
- Interfieren de forma significativa en las actividades cotidianas y perturban el sueño con frecuencia, ocasionando un impacto muy alto en la calidad de vida relacionada con la salud, equiparable al de otras enfermedades crónicas.
- Las consecuencias socioeconómicas de las EEAA son muy importantes y notablemente superiores a las que hasta hace poco se les atribuía. Afectan al desarrollo vital de los pacientes, condicionan la elección de actividades profesionales o de ocio y limitan expectativas en muchos aspectos de la vida.
- En consecuencia, han despertado la inquietud de gran parte de los estamentos sociales, promoviendo grandes proyectos de investigación epidemiológica patrocinados con fondos estatales, sensibilizando la opinión pública, llamando la atención de la clase política y favoreciendo la generación de asociaciones de pacientes.

■ ¿QUÉ ES LA ALERGIA?

Es una anomalía de la respuesta del sistema inmunitario frente a elementos de nuestro entorno que no suponen ninguna amenaza para nosotros. Esta respuesta se produce por cauces distintos de los habituales, aunque tiene lugar en un gran número de individuos de las sociedades occidentales desarrolladas. Un grano de polen o las proteínas que contiene la leche de vaca no suponen ninguna amenaza para nuestro organismo.

Sin embargo, en los individuos que son alérgicos, su sistema inmunitario reacciona intensamente contra ellas segregando sustancias que producen los síntomas. Todos estos mecanismos serán tratados con detalle en los siguientes capítulos. Dependiendo del órgano en el que se produzcan estas reacciones alérgicas se manifiestan unos síntomas u otros. Por ejemplo, si tienen lugar en el aparato respiratorio se aquejarán síntomas típicos de rinitis o de asma. Si suceden en la piel aparecerán síntomas de urticaria o eccema.



La alergia es una anomalía en la respuesta del sistema inmunitario frente a elementos de nuestro entorno que no suponen ninguna amenaza para nosotros.

■ ¿POR QUÉ SON IMPORTANTES LAS ENFERMEDADES ALÉRGICAS?

La importancia de las enfermedades alérgicas (EEAA) radica en la propia naturaleza de las mismas. Son procesos muy frecuentes, que afectan preferentemente a niños y personas jóvenes, en las fases de sus vidas en las que la producción laboral o académica es más intensa. Interfieren de forma significativa en las actividades cotidianas y perturban el sueño con frecuencia.

Las consecuencias socioeconómicas de todos estos aspectos son muy importantes y muy superiores a las que hace solo unas cuantas décadas se les atribuía.

La tendencia al crecimiento paulatino en la frecuencia de las EEAA ha sido una constante en las últimas 4 o 5 décadas, con cierta aproximación al estancamiento en los últimos años, aunque solo en los países desarrollados. Este fenómeno se ha hecho especialmente patente en los procesos mejor estudiados, como la dermatitis atópica, la rinitis alérgica y el asma bronquial. El aumento de la frecuencia ha ido parejo a un incremento en la complejidad, como se ha observado en la casi cotidiana presencia de la coexistencia de alergia alimentaria y respiratoria en un mismo paciente.

Las EEAA interfieren de forma significativa en el proyecto de vida de los pacientes, condicionando la elección de actividades profesionales o de ocio y occasionando que el paciente renuncie al pleno desarrollo de sus expectativas en los distintos aspectos de su vida. Los cuadros más graves modifican en mayor magnitud

el comportamiento y la actitud de los pacientes frente a sus proyectos futuros.

Todas estas circunstancias han despertado la inquietud de los investigadores y ha motivado que las publicaciones científicas relacionadas con las EEAA se hayan multiplicado de forma espectacular en las últimas décadas, situándose al nivel de las relacionadas con patologías cardiovasculares o neurológicas. De forma paralela, tanto entidades públicas como privadas, alarmadas por el llamativo incremento en la frecuencia de estas enfermedades, han invertido cuantiosos recursos económicos en desentrañar la naturaleza de esta tendencia. Estos hechos tampoco han dejado indiferentes a los medios de comunicación, que se hacen eco reiteradamente de la preocupación de los médicos, de los pacientes y de las autoridades sanitarias por las enfermedades alérgicas.

■ ¿SON TAN FRECUENTES LAS ENFERMEDADES ALÉRGICAS?

La Organización Mundial de la Salud (OMS) ha llegado a clasificar las EEAA entre las 6 patologías más frecuentes del mundo. Se estima que pueden afectar al 20-25 % de la población mundial, resultando más afectados los países desarrollados e industrializados que el resto. En nuestro medio, se calcula que una de cada 4 personas puede padecer algún tipo de trastorno alérgico a lo largo de su vida. Las EEAA, constituyen la patología más frecuente en la infancia, de entre las enfermedades crónicas que se pueden presentar en esa etapa. No obstante, existen diferencias notables en la frecuencia de presentación de las distintas EEAA en las distintas áreas geográficas de nuestro país. El asma bronquial, por ejemplo, es más frecuente en zonas costeras e insulares que en las zonas del centro de la península, con oscilaciones que van del 1 al 10 % de la población general, siendo el promedio europeo del 6 %.

No existen datos definitivos de la frecuencia con que se presentan las distintas EEAA, existiendo disparidad de resultados en los distintos estudios realizados. No obstante, sí disponemos de datos fiables sobre el motivo de la consulta a los alergólogos de los pacientes españoles la rinitis alérgica, el asma y la alergia a los medicamentos ocupan los tres primeros lugares con una frecuencia del 54, 23 y 17 % respectivamente.

La rinitis alérgica es el proceso más frecuente, y llega a afectar al 21 %—en promedio—de la población general española, aunque existen, al igual que sucede con el asma, apreciables diferencias geográficas. La dermatitis atópica le sigue en frecuencia, afectando al 4 % de los niños en edad escolar. La alergia a alimentos

afecta al 3-5 % de la población infantil, reduciéndose a menos del 2 % en los adultos. Aunque más del 10 % de la población española cree que puede ser alérgica a algún medicamento, cuando se realiza un estudio alergológico apropiado, solo se confirma con certeza en el 29 % de los casos evaluados.

Aparte de la alta frecuencia de las EEAA, también es muy importante su tendencia. Durante la segunda mitad del siglo XX han sufrido un incremento espectacular, multiplicándose su prevalencia por 5 en los países desarrollados. Sin embargo, parece que la tendencia en la última década es hacia el estancamiento, incluso hacia un ligero decrecimiento.

■ ¿LLEGAN A INTERFERIR LAS ENFERMEDADES ALÉRGICAS EN LAS ACTIVIDADES COTIDIANAS?

La opinión pública en general tiende a considerar a la EEAA como entidades molestas pero banales. Esta percepción incluso la comparten también algunos médicos. No son pocas las personas que no ven más allá de los síntomas que a veces pueden generar situaciones cómicas o estrambóticas como los estornudos repetidos o un prurito inesperado. Sin embargo, detrás de esos síntomas aparentemente poco trascendentes, se esconden importantes limitaciones en las actividades cotidianas y un notable deterioro en la calidad de vida de los pacientes con EEAA. Es muy importante que el paciente sea consciente de ello y que no se resigne a asumir que esa situación es normal en él. En un alto porcentaje de casos, la mayor parte de las restricciones que encuentran los pacientes en su vida cotidiana pueden desaparecer con un diagnóstico y tratamiento apropiados.

La influencia en las actividades cotidianas ha sido cuantificada en algunas de las EEAA más comunes, como la rinitis y el asma. En estudios realizados en nuestro entorno, se ha podido comprobar que más del 60 % admiten limitaciones en la actividad física y en el trabajo, mientras que casi la tercera parte admiten limitaciones en la conducción de vehículos. Los pacientes con asma parecen sufrir una situación peor: hasta el 90 % admiten limitaciones en su actividad diaria.

Una manera muy fiable de cuantificar la interferencia de la EEAA en la vida cotidiana es la utilización de cuestionarios de calidad de vida relacionada con la salud. Estos instrumentos son un conjunto de ítems o preguntas dirigidos a valorar la interferencia que tiene una enfermedad determinada en la calidad de vida y que el paciente gradúa en una escala numérica de intensidad. Con este método se pueden asignar valores cuan-



La rinitis alérgica es el proceso más frecuente, y llega a afectar al 21% –en promedio– de la población general española.

titativos fiables al deterioro de dicha calidad de vida. Además, se puede comparar el deterioro que producen en la misma enfermedades diversas, como el asma, la urticaria o la insuficiencia cardíaca. Así, se ha podido comprobar que la preocupación que experimenta el paciente por la enfermedad es similar en los pacientes con rinitis y con asma, en contra de lo que cabría esperar, al ser esta segunda enfermedad presumiblemente más grave. También llama la atención el hecho de que los pacientes con urticaria crónica están más afectados que los de asma. En el estudio Alergológica 2015 se comprueba que los pacientes alérgicos tienen una peor calidad de vida que la población general valorada mediante el cuestionario EQ-5D-5L (objetivándose un peor perfil en actividades cotidianas, dolor o malestar y ansiedad o depresión acompañado de un mejor perfil de movilidad y de autocuidado). La figura 1 ofrece de forma gráfica un resumen de los resultados de Alergológica 2015 de las dimensiones del cuestionario EQ-5D-5L.

■ ¿ALTERAN EL SUEÑO LAS ENFERMEDADES ALÉRGICAS?

Sí, el sueño está alterado en las EEAA de forma significativa. Si bien el hecho de que determinadas EEAA como la rinitis el asma o la urticaria, empeoran generalmente por la noche es un fenómeno bien conocido desde el principio, la repercusión de estos procesos en el descanso nocturno no se ha establecido con claridad hasta que se ha empezado a medir, de forma sistematizada, la cali-

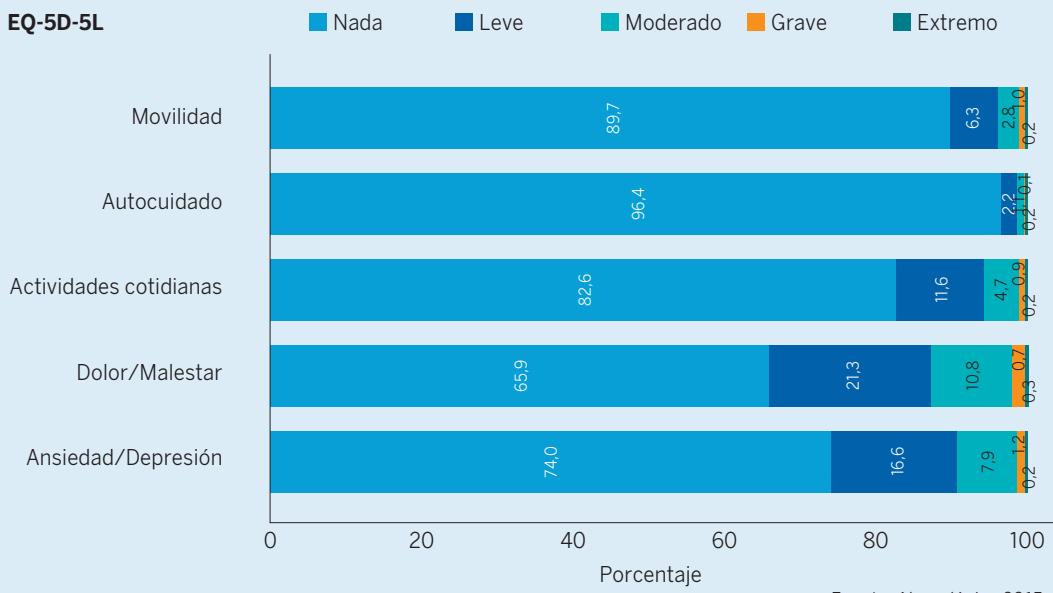


Figura 1. Impacto de las enfermedades alérgicas en la calidad de vida relacionada con la salud. Resumen de los resultados de las dimensiones del cuestionario EQ-5D-5L

dad del sueño en los pacientes afectados. Los estudios realizados en rinitis alérgica han ofrecido los resultados más inesperados, pudiéndose constatar que más de la mitad de los pacientes tienen el sueño alterado y que esta alteración es más patente en los que padecen una obstrucción nasal más intensa y una mayor gravedad clínica. Precisamente, los pacientes con obstrucción nasal intensa tienen mayor riesgo —casi el doble— de desarrollar pausas respiratorias durante el sueño, fenómeno conocido como síndrome de la apnea obstructiva del sueño (SAOS). Por otro lado, más del 40 % de los pacientes con rinitis alérgica padecen somnolencia diurna. La repercusión de todo esto en las actividades cotidianas y rendimiento laboral es evidente y la potencial propensión a sufrir más accidentes debe ser considerada. Afortunadamente, el tratamiento apropiado puede revertir de forma considerable esta alteración.

La presencia de síntomas que alteran el sueño en los pacientes con asma, que no siguen tratamiento, es abrumadora, afectando a más del 75 % de ellos. En los pacientes que siguen un tratamiento convencional para el asma, esta cifra desciende al 30 %.

La urticaria crónica es otra enfermedad que suele empeorar por la noche —especialmente el prurito cutáneo, que sistemáticamente aparece en estos pacientes— alterando la calidad del sueño de forma significativa en más de la mitad de los pacientes. La dermatitis atópica tiene un comportamiento muy similar a la urticaria en cuanto a la alteración de la calidad del sueño.

■ ¿CUÁNTO CUESTAN LAS ENFERMEDADES ALÉRGICAS?

El coste económico de las EEAA es muy superior al que se podría sospechar. La OMS estima que solo en el asma se invierte el 1 % de todos los recursos sanitarios a nivel mundial, siendo el impacto socioeconómico similar al de la diabetes, la esquizofrenia o la cirrosis hepática.

En España no se dispone de datos sobre el coste total de las EEAA. En regiones europeas con sistemas sanitarios similares al nuestro, como Escocia, las EEAA supone el 4 % de las consultas realizadas en atención primaria y el 1,5 % de todos los ingresos en el hospital, en una zona donde se estima que el 30 % de la población general padece una o más enfermedades alérgicas. Para una población de poco más de 5 millones de habitantes, las EEAA constituyen un gasto anual (teniendo en cuenta solo los costes directos, es decir los derivados de la atención médica y el tratamiento) superior a 150 millones de euros, aproximadamente, unos 100 euros por paciente y año. Los elevados costes directos que suponen las EEAA están obviamente relacionados con la alta frecuencia con que se presentan, además de los notables consumos de medicamentos que precisan para su adecuado control. En un estudio realizado en España se han calculado los costes directos de la rinitis alérgica, que suponen algo más de 550 euros por paciente al año.

Más difícil resulta calcular los costes indirectos, es decir, los derivados de la pérdida de días de trabajo o de la reducción en la productividad laboral. Se estima que estos costes indirectos ascienden al doble de los directos. Una de las enfermedades con mayor absentismo laboral es la dermatitis de contacto ocupacional con una media de 24 días por paciente, según datos obtenidos en EE. UU. El problema en la mayoría de las EEAA es lo que se ha dado en llamar "presentismo", que consiste en que al trabajador no se ausenta de su puesto, pero reduce significativamente su rendimiento laboral. En la rinitis alérgica, por ejemplo, este fenómeno adquiere una gran magnitud, ya que, una revisión recientemente publicada estima que el promedio de pérdida de productividad de los pacientes sintomáticos se sitúa entre el 30 y el 40 % de la jornada laboral.

■ ¿CONDICIONAN LAS ENFERMEDADES ALÉRGICAS LA VIDA DE LAS PERSONAS?

Muchas enfermedades alérgicas imponen profundos cambios en el proyecto vital de las personas. Se estima que uno de cada 5 pacientes con asma encuentra limitaciones en la elección de su carrera a consecuencia de la enfermedad. El problema no es menor en los pacientes con procesos cutáneos, como la dermatitis atópica o la urticaria crónica, que cuando son graves o afectan a zonas visibles del cuerpo, reducen notablemente las opciones laborales y de ocio de los pacientes.

La aparición de EEAA de origen ocupacional—causadas por sustancias presentes en el medio laboral—, como la rinitis, el asma o la dermatitis alérgica por contacto, obligan en muchas ocasiones a reorientar la actividad profesional de los pacientes, a menudo con mermas en sus ingresos económicos y en el desarrollo de su carrera profesional. Estos hechos resultan mucho más dramáticos cuando tienen lugar en el seno de negocios familiares o es el propio paciente el que ha invertido su dinero en esa actividad.

Los potentes vínculos afectivos que a menudo desarrollan las personas con sus mascotas generan intensos conflictos cuando el paciente se hace alérgico al animal de compañía. Se trata de un hecho muy frecuente, con el que el alergólogo se enfrenta casi a diario en su consulta, puesto que la retirada del animal del domicilio del paciente sigue siendo la recomendación de elección para tratar eficazmente este problema, incluso a pesar de los grandes avances en tratamientos farmacológicos e inmunoterapia específica acaecidos durante los últimos años.



Los potentes vínculos afectivos que a menudo desarrollan las personas con sus mascotas generan intensos conflictos cuando el paciente se hace alérgico al animal de compañía.

■ ¿PUEDEN LLEGAR A SER GRAVES LAS ENFERMEDADES ALÉRGICAS?

Aunque los procesos alérgicos leves o moderados predominan sobre los graves, hay cuadros clínicos que constituyen una amenaza para la vida. Se estima que 250.000 personas, en todo el mundo, mueren de asma cada año, o al menos, acortan su vida por la enfermedad. A esto habría que sumar las complicaciones del tratamiento, que generalmente se reducen a los pocos pacientes que actualmente tienen que tomar corticoides orales o inyectados de forma continua, para alcanzar un mínimo grado de control de la enfermedad. Aunque la magnitud del problema no se conoce con exactitud, hasta el 5 % de los asmáticos, en las previsiones menos optimistas, podría encontrarse en esta situación.

Las reacciones anafilácticas constituyen el otro gran grupo de EEAA que pueden poner en riesgo la vida del paciente. La anafilaxia suele manifestarse con síntomas cutáneos como urticaria y angioedema, junto con la afectación de otros sistemas como el respiratorio, cardiovascular o digestivo. De las reacciones más graves, las catalogadas como shock anafiláctico, se presentan entre 3 y 10 casos nuevos al año por cada 100.000 habitantes, con una mortalidad que llega hasta el 6,5 %, muy superior a la de las reacciones anafilácticas en general. La alergia a los medicamentos, a los alimentos y a las picaduras de himenópteros (abejas y avispas) constituyen los factores precipitantes más frecuentes de este tipo de cuadros clínicos, resultando



MEDICAMENTOS



ALIMENTOS



INSECTOS

La alergia a los medicamentos, a los alimentos y a las picaduras de himenópteros (abejas y avispas) constituyen los factores precipitantes más frecuentes de shock anafiláctico.

esencial identificarlos con la máxima precisión posible, con objeto de evitar nuevas exposiciones a los mismos.

Aún existe otro grupo de EEAA, afortunadamente poco numeroso, con una considerable mortalidad, constituido por reacciones graves a medicamentos, además de la mencionada anafilaxia, que afectan a extensas zonas de la piel y de las mucosas y cuyo representante mejor definido es la necrólisis epidérmica tóxica, con una mortalidad de hasta el 20 % de los pacientes afectados.

■ LA COMPLEJIDAD DE LAS ENFERMEDADES ALÉRGICAS ¿ES UNA REALIDAD O UN MITO?

Existe la creencia popular de que es difícil identificar las causas de las EEAA, lo que constituye un hecho real en no pocas ocasiones. No obstante, la auténtica complejidad de las EEAA radica en su naturaleza. Los fenómenos que han causado la eclosión de las enfermedades alérgicas en la segunda mitad del siglo XX siguen sin aclararse por completo, aunque se sabe que detrás de este suceso hay una complicada interacción entre la constitución genética y las modificaciones en el estilo de vida y en el medio ambiente. Además, la historia natural de las EEAA les confiere un carácter singular, de manera que el mismo individuo va superando distintas etapas con diversas manifestaciones clínicas a lo largo de su vida. En los primeros años son más comunes los cuadros clínicos de alergia a los alimentos, para posteriormente dar paso a los cuadros de alergia respiratoria, durante la adolescencia y la edad adulta. La dermatitis atópica, muy frecuente en la infancia, es más rara en los adultos, pero predispone a los que la han padecido a desarrollar otras EEAA a lo largo de su vida.

Otro factor de complejidad de la EEAA es el carácter sistémico de las mismas. La visión organicista y simplista de las EEAA lleva a suponer que el proceso

patológico se ciñe exclusivamente al órgano que está más visiblemente afectado. Es una concepción errónea muy extendida. Uno de los ejemplos que contradicen esta percepción es el de la rinitis alérgica, que lejos de ser una enfermedad exclusiva de la nariz, supone una participación de múltiples órganos y sistemas. Esta enfermedad implica al sistema sanguíneo y la médula ósea en la producción y transporte de células con actividad inflamatoria a la mucosa nasal, afectando, por añadidura, al pulmón y las conjuntivas oculares con frecuencia, y produciendo manifestaciones clínicas generales, como malestar, cefalea, astenia y alteración del estado de ánimo. Además, la rinitis alérgica se asocia a menudo a alergia a los alimentos de origen vegetal, complicando su diagnóstico y tratamiento.

Nuevos retos complican el panorama diagnóstico y terapéutico de las EEAA, aparecen nuevas enfermedades, como la esofagitis eosinofílica, por ejemplo, que cursa con una inflamación intensa de la mucosa esofágica, la cual aparece infiltrada por eosinófilos —células de la sangre que tienden a concentrarse en los lugares donde se producen reacciones alérgicas—, y en la que resulta difícil identificar los alérgenos potencialmente causantes de la misma.

■ ¿PREOCUPAN LAS ENFERMEDADES ALÉRGICAS A LOS AGENTES SOCIALES?

Las autoridades sanitarias de los países desarrollados empiezan a concienciarse del gran impacto económico y social que tienen las EEAA en la actualidad y están facilitando el desarrollo de programas e iniciativas para mejorar su diagnóstico y tratamiento. Sin embargo, apenas existen estrategias comunes. La más notable es la GA²LEN (*Global Allergy and Asthma European Network*) que se ha planteado como red de investigación y está financiada por la Comunidad Euro-

pea. Esta plataforma ha respaldado iniciativas como la actualización de consensos de diagnóstico y tratamiento de la rinitis, el asma o la urticaria. La financiación pública también ha apostado fuerte por el estudio de la historia natural del asma y de los factores que pueden favorecer o dificultar el desarrollo de esta enfermedad. Así se han sufragado decenas de costosos estudios de seguimiento, realizados sobre miles de individuos, que son observados desde el nacimiento a la adolescencia, para identificar los factores que propician la aparición de asma y otras EEAA. Los resultados están siendo evaluados en la actualidad. Especialmente notorio es el estudio ISAAC (*International Study of Asthma and Allergies in Childhood*), que estudia la prevalencia de las EEAA en la infancia, con la participación de más de 100 países y unos dos millones de niños en todo el mundo, a lo largo de los últimos 20 años.

Por otro lado, los medios de comunicación también expresan un alto interés en las EEAA, conscientes de su gran alcance social. Las secciones de salud de prensa, radio y televisión se hacen eco, con frecuencia, de aspectos relacionados con la alergia, alcanzando su máximo con la información relativa a la alergia al polen. Las EEAA están entre los 4 o 5 apartados relacionados con la salud que más impacto producen en los medios de comunicación, junto con las enfermedades neurológicas, las cardiovasculares y el cáncer.

También es importante mencionar que las asociaciones de pacientes, fruto de la preocupación de enfermos y familiares por la afección que sufren, están desarrollando un papel muy importante en la concien-



Los medios de comunicación con frecuencia se hacen eco de aspectos relacionados con la alergia, en particular, con información relativa a la alergia al polen.

ciación social y política de la importancia de las EEAA. Promueven de forma eficaz el acceso de los pacientes a información útil, relativa a su enfermedad y facilitan el desarrollo de programas de educación para enfermos y familiares. Su actividad puede influir en decisiones políticas encaminadas a producir mejoras en la asistencia a los que sufren estas enfermedades. En las tablas 1 y 2 se recogen algunas de las asociaciones de pacientes más activas en nuestro país.

Tabla 1. Asociaciones de pacientes de ámbito nacional relacionadas con enfermedades alérgicas que permanecen activas en la actualidad

Nombre	Página web
Asociación de Afectados por la Dermatitis Atópica (AADA)	http://asociacionafectadosdermatitisatopica.com/
Asociación de Afectados de Urticaria Crónica (AAUC)	https://www.urticariacronica.org/
Asociación Basada en la Lucha de los Alérgicos Alimentarios (ABLAA)	https://www.ablaa.org/
Asociación Española de Angioedema Familiar por Deficiencia de C1-Inhibidor (AEDAF)	https://angioedema-aedaf.haei.org/
Asociación Española de Esofagitis Eosinofílica (AEDESEO)	https://aedeseo.es/
Asociación Española de Déficits Inmunitarios Primarios (AEDIP)	https://www.aedip.com/
Asociación Española de Mastocitosis y Enfermedades Relacionadas (AEDM)	http://www.mastocitosis.com/
Asociación Española de Personas con Alergia a Alimentos y Látex (AEPNAAL)	https://www.aepnaa.org/
Alergicus. Gestión de la Alergia Alimentaria en la Escuela	https://www.alergicus.org/
Federación Española de Asociaciones de Pacientes Alérgicos y con Enfermedades Respiratorias (FENAER)	https://fenaer.es/

Tabla 2. Asociaciones de pacientes de ámbito regional relacionadas con enfermedades alérgicas que permanecen activas en la actualidad

Nombre	Página web
Asociación de Pacientes Asmáticos de Asturias (AAPA)	https://www.tucuentasmucho.com/cuidarse/AAPA/
Asociación de Alergia Alimentaria de Canarias (ADAAECC)	https://www.facebook.com/pages/category/Nonprofit-Organization/Adaaec-Asociaci%C3%B3n-de-Alergia-Alimentaria-de-Canarias-1678108425792141/
Asociación Extremeña de Alergia a Alimentos (AEXAAL)	https://www.aexaal.org
Asociacion Alergicos a Alimentos de Guadalajara (Alerguada)	https://alerguada.org/
Asociación de Alérgicos y Asmáticos de Jaén (ALERJA)	https://fenaer.es/alerja/
Asociación de Alérgicos y Enfermos Respiratorios de Málaga (ALERMA)	https://es-es.facebook.com/ALERMA-Asociaci%C3%B3n-de-Al%C3%A9rgicos-y-Enfermos-Respiratorios-de-M%C3%A1laga-337395213055249/
Almansa Reacciona	https://www.facebook.com/Almansa-Reacciona-414803542203649/
Asociación Navarra de Alérgicos y Asmáticos (ANAYAS)	https://www.somospacientes.com/anayas/
Asociación de Asmáticos Madrileños (ASMAMADRID)	http://www.asmamadrid.org/
Asociación de Asmáticos y Alérgicos "Aire Libre" de Granada	https://www.facebook.com/ascasmaticosyalergicos.airelibregranada
Asociación Andaluza de Alergia a Alimentos (AVANZAX)	http://www.asociacionavanzax.org/
Sevilla Respira. Asociación de Alérgicos y Enfermos Respiratorios de Sevilla	https://sevillarespira.org

BIBLIOGRAFÍA

- Alergológica 2015. <https://www.seaic.org/download/6648/>.
- COLÁS, C., M. BROSA, E. ANTÓN, J. MONTORO, A. NAVARRO, M. T. DORDAL, et al. «Estimate of the total costs of allergic rhinitis in specialized care based on real-world data: the FERIN Study». *Allergy*, 72 (2017): 959-966.
- EAACI. Sección para pacientes de la Academia Europea de Alergia e Inmunología Clínica (EAACI). <https://patients.eaaci.org/>.
- GEMA 5.0. *Guía Española para el Manejo del Asma*. <https://www.gemasma.com/pacientes>.
- «¿Qué es la alergia? - Introducción general». Perteneciente al proyecto "Soy experto en alergia". <https://soyexpertoenalergia.es/p/introduccion-general-a-la-alergia-y-asma>.
- SEAIC. Sección para pacientes del portal de la Sociedad Española de Alergología e Inmunología Clínica (SEAIC). <https://www.seaic.org/pacientes>.

CAPÍTULO 2

La historia del desarrollo de los conocimientos en Alergología. Malaria, coronavirus y alergia. Alérgicos ilustres

Dr. Roberto Pelta Fernández

Médico especialista en Alergología. Servicio de Alergia del Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid
Historiador de la Sociedad Española de Alergología e Inmunología Clínica

RESUMEN

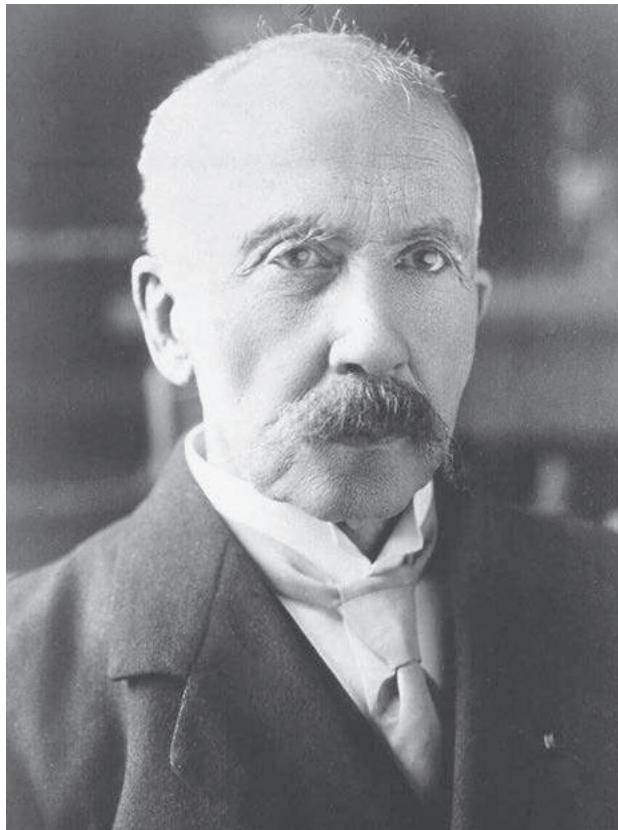
- El vocablo *alergia* lo acuñó el médico austriaco Clemens Peter Freiherr von Pirquet (1874-1929) en 1906.
- En 1901, los científicos Charles Robert Richet (1850-1935) y Paul Jules Portier (1866-1962), al buscar un suero para picaduras de medusa descubrieron una grave reacción alérgica, la anafilaxia, que le valió a Richet el Premio Nobel de Medicina en 1913.
- En 1967 se descubrió una proteína, la IgE, causante de los procesos alérgicos. El hallazgo se debió al matrimonio Ishizaka y a los científicos Wide, Bennich y Johansson, de la Universidad de Uppsala.
- En 1873 el médico inglés Charles Harrison Blackley (1820-1900) descubrió las pruebas cutáneas.
- En 1919 el doctor Maximilian Ramírez describió en Nueva York el caso de un paciente que a las dos semanas de recibir una transfusión de sangre sufrió un ataque de asma a los pocos minutos de montar en un coche de caballos. Obtuvo una prueba cutánea positiva con epitelio de caballo. El donante era asmático y alérgico al caballo.
- En 1933 el químico hispanofrancés Ernest Fourneau (1872-1949), que trabajaba en el Instituto Pasteur, en colaboración con Anne Marie Staub, descubrió los primeros antihistamínicos.
- En 1897 el dermatólogo judío alemán Heinrich Koebner (1838-1904) publicó dos casos de reacción cutánea por *quinina*, introduciendo en la literatura médica el término *exantema medicamentoso*, que todavía empleamos en la actualidad.
- Carlos Jiménez Díaz (1898-1967), catedrático de Patología y Clínica Médicas, inició la Alergología en España y creó en 1948 la Sociedad Española de Alergia, origen de la actual Sociedad Española de Alergología e Inmunología Clínica (SEAIC).
- El asma y la alergia influyeron en la obra de escritores como Marcel Proust, José Lezama Lima, Mario Benedetti y músicos como Antonio Vivaldi, Alban Berg y Arnold Schönberg.

■ ¿SON RECIENTES LAS ENFERMEDADES ALÉRGICAS?

Muchos pacientes acuden al alergólogo con la idea preconcebida de que las enfermedades alérgicas no existieron en el pasado, considerándolas propias de sociedades industrializadas, y favorecidas en gran medida, con independencia de la predisposición hereditaria, por factores ambientales como la polución atmosférica y los cambios del estilo de vida. En parte no les falta razón, pero este capítulo hará un suculento viaje a través de los siglos para mostrar que los médicos de épocas pasadas también las conocieron.

■ ¿CUÁNDO Y POR QUÉ SE ACUÑÓ EL TÉRMINO ANAFILAXIA?

Existe un tipo de reacción alérgica grave que puede poner en peligro la vida y que generalmente ocurre tras la administración de un medicamento, la ingestión de un alimento o la picadura de una abeja o de una avispa. Consiste en la aparición de ronchas en la piel (urticaria), hinchazón de esta o de la glotis (que es el espacio situado entre las cuerdas vocales, y cuya inflamación causaría asfixia), asma, vómitos, diarrea, e incluso sensación de mareo por descenso de la tensión arterial (choque anafiláctico). Fue el catedrático francés de la Universidad de La Sorbona, Charles Robert Richet (1850-1935) —que además de interesarse por la medicina lo hizo por la historia, la literatura, la sociología, la parapsicología y la psicología—, quien acuñó en 1902 el término *anafilaxia* para referirse al peculiar modo de reaccionar de algunos individuos, expresando que «muchos venenos poseen la notable propiedad de aumentar en lugar de disminuir la sensibilidad del organismo frente a su acción». En el verano de 1901, Richet y el zoólogo Paul Jules Portier (1866-1962) fueron invitados a un crucero por el Mediterráneo por el príncipe Alberto I de Mónaco (1848-1922), cuyo interés por la oceanografía le llevó a promover viajes a bordo del yate Princesse Alice II, dotado de laboratorios para investigaciones marinas. El aristócrata era el propietario del Casino de Montecarlo, pero como sentía aversión por los juegos de azar nunca lo frecuentó y prohibió la entrada a sus súbditos; sin embargo, las enormes ganancias le permitieron emprender fabulosas travesías marinas. Como había visto dificultados sus baños por las dolorosas picaduras de las medusas, encargó a Portier y Richet que investigasen al respecto. Las medusas se valen de un veneno que secretan sus tentáculos para lograr paralizar a sus presas antes de ingerirlas. Ambos comprobaron que un extracto acuoso prepa-



Charles Richet obtuvo el Premio Nobel de Medicina por el descubrimiento de la anafilaxia.

rado con filamentos de esos animales era muy tóxico para los patos y los conejos, pero precisaban ampliar sus experimentos. De regreso a París no lograron obtener el tipo de medusa que habita en el Mediterráneo, pero se valieron de un organismo similar, la actinia o *anémona de mar*, cuyos tentáculos también albergan veneno. El objetivo era obtener un suero protector para los bañistas que fuesen picados por aquellos animales marinos. Constataron que la muerte de los perros que habían utilizado no ocurría hasta pasados algunos días tras la inyección de la ponzoña; y además, los que no habían recibido una dosis letal sobrevivían, aunque a partir de entonces eran muy sensibles a pequeñas dosis del veneno y fallecían en minutos. Al recibir Charles Richet en 1913 el Premio Nobel de Medicina, estas fueron sus palabras durante la entrega del galardón: «El descubrimiento de la anafilaxia no es de ninguna manera el resultado de una profunda reflexión sino de una simple observación, casi accidental, por lo tanto no tengo otro mérito que el de no haber rehusado ver los hechos que se mostraban ante mí, completamente evidentes». Richet obtuvo en solitario el Nobel, pero entre él y Portier nunca hubo envidia ni resentimiento.

En el laboratorio del doctor Richet trabajó un español que se llamaba Joaquín León Carballo Sánchez. Había nacido en Don Benito (Badajoz) en 1869, estudió Medicina en Madrid y llegó a París en 1893 con escasos recursos económicos gracias a una beca del Gobierno español. Pronto gozó de la confianza del profesor Richet, se convirtió en un estrecho colaborador y llevó a cabo experimentos sobre temas variados. Reunió los méritos suficientes para ser nombrado en 1904 director del Institut Étienne-Jules Marey, cargo al que renunció por amor tres años después. En aquel ambiente científico había conocido a una joven y rica becaria norteamericana, se casó con ella y tras adquirir un viejo castillo en el valle del Loira, ambos se retiraron a dicha propiedad. Allí el doctor Carballo se dedicó a cuidar de su colección de pinturas españolas, y falleció en 1936. Probablemente, si el destino no hubiera dado un giro tan radical a su vida, su nombre figuraría hoy junto a los de Richet y Portier ligado al descubrimiento de la anafilaxia.



Gunnar Johansson, descubridor de la IgE.

■ ¿CUÁNDO Y POR QUÉ SE ACUÑÓ EL TÉRMINO ALERGIA?

Los médicos griegos ya intuyeron la existencia de un modo especial de respuesta en el organismo de las personas alérgicas, pues idearon el término *idiosincrasia*, que deriva de *idios* (propio), *sun* (son) y *krasis* (temperamento), para referirse al propio comportamiento en virtud del cual se distingue un individuo de los demás. Pero el creador del vocablo *alergia* fue el pediatra austriaco Clemens Peter Freiherr von Pirquet von Cesenatico. Nacido en 1874, estudió Medicina en la Universidad de Viena y su interés por la infancia le llevó a fundar en la propiedad familiar que poseía la primera factoría que producía leche pasteurizada. En 1906, al introducir el concepto de *alergia*, justificaba así su aportación:

«Necesitamos un nuevo término más general para describir el cambio experimentado por un organismo tras su contacto con un veneno orgánico, bien sea vivo o inanimado. Para expresar este concepto general de un cambio en el modo de reaccionar, yo sugiero el término *alergia*. En griego *allo*s significa 'otro', y *ergon* 'una desviación del estado original'».

La muerte de Von Pirquet y su esposa es un enigma: el 28 de febrero de 1929 fueron hallados sin vida, tras ingerir cianuro. Este médico se casó en 1904 con una mujer de Hannover, con la que pronto surgieron tensiones conjugales tras ser sometida a una intervención quirúrgica ginecológica que impidió al matrimonio tener descendencia. Posteriormente desarrolló una

vejez prematura y una notoria obesidad, pues pasaba la mayor parte del tiempo en la cama. De carácter neurótico, iba a precisar en el futuro el ingreso en un sanatorio privado cerca de Viena, para tratar su adicción a los somníferos.

■ ¿CUÁNDO Y POR QUÉ SE ACUÑÓ EL TÉRMINO ATOPIA?

En 1923 fue el médico neoyorquino Arthur Fernández Coca (1875-1959) quien, asesorado por un profesor de griego, acuñó el término *atopia* (*atopos* significa 'inhabitual' o 'raro'), para referirse a los padecimientos de algunos sujetos que sufrían rinitis, asma o urticaria y en los que existía un condicionante hereditario. Aún se sigue empleando la denominación de *dermatitis atópica* para designar un tipo de eccema que aparece en la piel de ciertos individuos que, en su mayoría, muestran una especial propensión a padecer procesos alérgicos como la rinitis o el asma. Pero no fue posible conocer el mecanismo íntimo de las reacciones alérgicas hasta que se descubrió una proteína llamada IgE, que suele ser la causa de la mayoría de ellas. Tuvo lugar en 1967, gracias a dos grupos de investigadores que trabajaban por separado, uno en Baltimore (el matrimonio nipón Ishizaka) y otro integrado por tres científicos suecos de la Universidad de Uppsala (los doctores Wide, Bennich y Johansson).

■ ¿CUÁLES FUERON A LO LARGO DE LA HISTORIA LAS PRIMERAS EVIDENCIAS DE QUE ALGUNAS PERSONAS PADECÍAN RINITIS ALÉRGICA EN PRIMAVERA?

El médico árabe de origen persa Rhazes (865-932), que ejerció en el primer cuarto del siglo X y está considerado como el más eminente galeno musulmán medieval —destacó también como filósofo, cantante y por su dominio de la cítara—, tituló una de sus publicaciones *Una disertación sobre la causa de la coriza que ocurre en la primavera, cuando las rosas liberan su perfume*. Es probablemente la primera descripción en la historia de la Medicina de la rinitis alérgica estacional por el polen, pero aunque el olor de un perfume puede causar irritación en las fosas nasales no es responsable de otros síntomas típicos de la exposición a ese elemento vegetal, que sirve para que determinadas plantas se reproduzcan, como sucede con el picor de los ojos y de la nariz. Según el Diccionario de la Real Academia Española, *coriza* es sinónimo de *romadizo*, que a su vez significa ‘inflamación de la mucosa que tapiza las fosas nasales, causando el catarro’, es decir, el «flujo o destilación procedente de las membranas mucosas». Para los antiguos médicos griegos, el vocablo *katarrhein* era sinónimo de *correr a través de*; *kata* significa en griego ‘para abajo’ y por *rheo* se entiende el hecho de *fluir*.

Otro célebre filósofo y médico árabe, Avicena (980-1037), logró producir un líquido que llamó *agua de rosas* y que adquirió pronto gran fama; se dice que cuando el sultán Saladino entró en Jerusalén el año 1187 lavó con él la totalidad de la Mezquita de Omar. Tras las Cruzadas se puso de moda el uso de perfumes, pues los caballeros que participaron en ellas se los traían desde Oriente a sus damas. Más adelante, en 1556, el médico luso João Rodrigues (1511-1568), conocido como Amato Lusitano, atribuyó de nuevo la presencia de estornudos en algunos individuos al perfume que emanaba de las rosas. Asimismo, fue en 1565 cuando el cirujano y anatómista italiano de origen francés Leonardo Botallus (1519-1587) afirmó que conocía el caso de un paciente que al oler rosas sentía dolor de cabeza y estornudos, por lo que designó la afección como *fiebre de la rosa*. Experiencias similares fueron recopiladas por otros autores, y en 1673 el médico suizo Johann Nikolaus Binninger (1628-1692) exponía el caso de la esposa de un eminent personaje que padecía catarros solo en la época en que florecían las rosas. Las rosas, al igual que otras plantas ornamentales, se valen de insectos como las abejas para llevar a cabo su polinización (que se llama entomófila), pero son las especies vegetales que se sirven del aire para la dispersión de su polen (anemófilas) las causantes de alergia primaveral. De ahí la

gran intuición de un médico suizo natural de Ginebra, el doctor Jean Jacob Constant de Rebecque (1645-1732), alérgico al polen desde su adolescencia, que afirmaba en 1691: «Creo más bien que las rosas emiten algo que irrita mi nariz sensible y, como por la acción incesante pero no advertida de agujones, provoca una secreción del color del agua». Y en 1693 Herlinus hablaba de un cardenal romano tan sensible al olor de las rosas que mantenía cerradas a cal y canto las puertas de su palacio.

■ ¿QUIÉN ACUÑÓ EL TÉRMINO *FIEBRE DEL HENO* PARA DENOMINAR LA ALERGIA AL POLEN?

En 1819 John Bostock (1773-1846), médico homeópata y catedrático de las Universidades de Liverpool y Londres, comunicó a otros colegas las manifestaciones alérgicas que padecía desde su infancia en una reunión de la Sociedad Médico-Quirúrgica de Londres, en los siguientes términos:

«Los siguientes síntomas aparecen cada año a mediados de junio, con un mayor o menor grado de violencia. Se nota una sensación de calor y plenitud en los ojos, primero a lo largo de los bordes de los párpados, y especialmente en los ángulos internos, pero después de algún tiempo compromete a todo el globo ocular. Al comienzo la apariencia externa del ojo se ve poco afectada, salvo por la existencia de ligero enrojecimiento y lagrimeo. Este estado se incrementa gradualmente, hasta que la sensación se transforma en un picor y escozor más agudos, mostrándose aquéllos muy inflamados y descargando un fluido mucoso copioso y espeso. Esta afección ocular tiene sus paroxismos, que se suceden a intervalos irregulares, desde la segunda semana de junio hasta mediados de julio. Después de que los síntomas oculares se han ido aminorando, aparece una sensación general de plenitud en la cara y particularmente sobre la frente; dichas manifestaciones se siguen de una irritación de la nariz, produciendo estornudos, que ocurren en forma de salvas de una extrema violencia, sucediéndose con intervalos inciertos. A los estornudos se suma una sensación de opresión torácica y dificultad para respirar. Surge una necesidad de buscar aire en la habitación para poder respirar mejor, volviéndose la voz ronca y existiendo una incapacidad para hablar de forma prolongada sin tener que pararse...».

Además, en 1828, Bostock publicó un trabajo con observaciones de 18 casos similares al suyo, y empleó por vez primera el término *fiebre del heno*, pero rechazó su idea inicial de que hubiera relación con el heno o



El Dr. John Bostock (1773-1846) empleó por primera vez el término *fiebre del heno* en un trabajo publicado en 1828 con observaciones de 18 casos de rinoconjuntivitis alérgica primaveral.

pasto seco, por considerarla errónea. Hoy sabemos que el polen causa la rinoconjuntivitis alérgica primaveral, y que tal afección no provoca fiebre, pero el término ha hecho fortuna y continúa usándose entre algunos médicos y pacientes. A partir de las observaciones de Bostock surgió el interés de otros galenos por dicha enfermedad, que en su época era una rareza, pero alcanza hoy una frecuencia notable.

■ ¿QUIÉN DESCUBRIÓ LAS PRUEBAS CUTÁNEAS Y EFECTUÓ INVESTIGACIONES PIONERAS SOBRE LA CAUSA DE LA ALERGIA AL POLEN?

El doctor Charles Harrison Blackley, nacido en 1820, practicó la homeopatía en Manchester, tras ser tratado con éxito de su alergia al polen por un homeópata, que le inculcó el interés por ella. La homeopatía se basa en las investigaciones del galeno alemán Samuel Hahnemann (1755-1843), y consiste en prescribir dosis infinitesimales de medicamentos. Al tratarse de un método

terapéutico innovador era rechazado por la mayoría de los médicos, y al mostrarse Blackley preocupado por su reputación, y temiendo que algunos de sus coetáneos le considerasen un charlatán, fue a la Universidad de Bruselas para completar su formación. Un día de 1873, uno de sus hijos colocó en una habitación de la casa un florero con un ramo de grama; al añadirle Blackley un poco de agua advirtió que se desprendían pequeñas cantidades de polen cerca de su cara, y que comenzaba de inmediato a parpadear y estornudar. Entonces decidió experimentar y tras arañarse la piel la frotó con una gramínea humedecida, observando que en unos minutos aparecía un enrojecimiento y se formaba una pequeña elevación o habón. Había descubierto las pruebas cutáneas, que con ciertas modificaciones son todavía la principal herramienta para el diagnóstico en Alergología. Además Blackley construyó un dispositivo con un mecanismo de relojería, que le permitía exponer unas superficies adherentes durante un tiempo dado en la atmósfera. Era el primer colector de pólenes de la historia, que consistía en un barrilete a modo de cometa, al que incorporó en su zona central un portaobjetos untado con vaselina; logró elevar su ingenio a más de 500 m de altura y cada 24 horas desmontaba el portaobjetos y lo observaba al microscopio, para identificar y contar los pólenes. Se apercibió de la influencia del viento, el calor y la humedad sobre la distribución de aquéllos. Comprobó que en Manchester, en los meses de junio y julio, la época en que él y sus pacientes presentaban síntomas, había altas concentraciones atmosféricas de pólenes de gramíneas, y obtuvo mayores recuentos en jornadas en las que lucía el sol y además había viento, que dispersaba los granos de polen. Para protegerse de los efectos nocivos del polen Blackley fabricó un filtro de aire con capas de muselina, y usó unas almohadillas nasales, a modo de calzas, elaboradas con gasa.

■ ¿CÓMO SE DESCUBRIÓ QUE EL ASMA PODÍA TENER UN ORIGEN ALÉRGICO?

Una de las descripciones más antiguas del asma bronquial, afección caracterizada por dificultad respiratoria y silbidos debido al estrechamiento de los bronquios, se la debemos al médico romano Areteo de Capadocia, cuya vida se cree que transcurrió entre el último cuarto del siglo I d. C. y la primera mitad del II. Afirmaba al respecto: «Si corriendo, al hacer gimnasia o cualquier otro trabajo, la respiración se vuelve difícil, a eso se le llama asma».

Gerolamo Cardano fue un matemático, médico y filósofo italiano, nacido en 1501 en Pavía, y que falleció

en Roma el año 1576. Intuyó que el asma podría tener un origen alérgico cuando, en 1552, John Hamilton, arzobispo escocés de St. Andrews (Edimburgo), le hizo llamar pues creía padecer una tuberculosis pulmonar. El paciente experimentó un notable alivio al seguir las recomendaciones del galeno y retirar de su lecho el colchón y la almohada de plumas, que sustituyó por otros de seda tejida.

Johann Baptista van Helmont (1577-1644), médico y químico de origen belga, describió un tipo de respiración difícil que le asaltaba con frecuencia, desencadenándose los accesos tras la exposición al polvo doméstico. Constató la influencia del clima sobre su enfermedad, ya que presentaba episodios de asma en Bruselas y estaba asintomático en Oxford.

El médico inglés Henry Hyde Salter (1823-1871), que padeció asma desde su infancia y publicó en 1860 un tratado muy completo titulado *On Asthma, its Pathology and Treatment*, apuntó la posibilidad de que algunos alimentos pudieran ser la causa de los ataques en individuos susceptibles. También se refirió a otros factores exógenos como las plumas de las aves, y observó la aparición en su propia piel de una reacción urticarial tras la fricción con pelo de gato, si el animal le producía algún rasguño. Recomendaba para su tratamiento café bien cargado y el humo que se desprendía al quemar estramonio, procedente de los llamados *cigarrillos antiasmáticos*. El francés Armand Trousseau (1801-1867), profesor de la Facultad de Medicina de París y que padecía asma en presencia de algunas flores como las violetas, también prescribía dichos cigarrillos.

■ ¿TAMBIÉN EXISTIÓ EN EL PASADO LA ALERGIA A LOS ALIMENTOS?

Aunque actualmente es cada vez mayor el número de personas afectadas por este problema, este tipo de reacción alérgica ha acompañado al hombre desde épocas remotas. El médico y naturalista griego del siglo I d. C. Pedáneo Dioscórides y el escritor latino Cayo Plinio Segundo, el Viejo (23-79 d. C.) describieron la acción dañina de los plátanos para la salud de algunas personas, atribuyéndola erróneamente a los pelos que crecen en sus hojas. También Hipócrates se refirió así al queso: «Algunos lo pueden comer hasta la saciedad sin que les ocasione ningún mal, pero otros no lo soportan bien».

Tito Caro Lucrecio, poeta latino (siglo I a. C.), en su poema *De Rerum Natura* (De la naturaleza de las cosas), dado a conocer después de su muerte por su amigo Cicerón, escribió: «Lo que es alimento para algunos, puede ser para otros un veneno violento».

En 1480, antes de que tuviera lugar la coronación del rey Ricardo II de Inglaterra, los liores querían agradar al monarca sirviéndole una abundante taza de fresas, que comió en su presencia. Horas más tarde convocó al Consejo de Estado, se abrió la camisa y mostró el tórax, que estaba cubierto de zonas enrojecidas que le causaban una gran desazón. Trató de hacer ver a los presentes que era un intento de envenenamiento por parte de uno de sus colaboradores, que fue condenado a muerte.

En 1689 un médico de Kiel, Johann Christian Bautzmann, describió que:

«Muchos comen con avidez marisco sin sufrir daño alguno. He visto, sin embargo, algunas mujeres, muchachas jóvenes y niños, los cuales, cada vez que comen marisco, se sienten mal; experimentan dolores en el corazón; su sudor es frío; tienen tendencia a desmayarse y se quejan de hinchazón en el vientre, la cara y las extremidades, lo que hace temer por su vida». A su vez, Conrad Heinrich Fuchs (1803-1855), en 1841, llamó la atención sobre el papel que ciertos alimentos podían desempeñar en el desencadenamiento de ronchas en la piel, expresándose así: «Hay, empero, individuos que presentan esta forma de urticaria cuando comen ciertos manjares, como fresas, frambuesas, miel, almendras dulces, totalmente inocuos para la otra gente...».

■ ¿PUEDE SER LA ALERGIA UNA ENFERMEDAD TRANSMISIBLE?

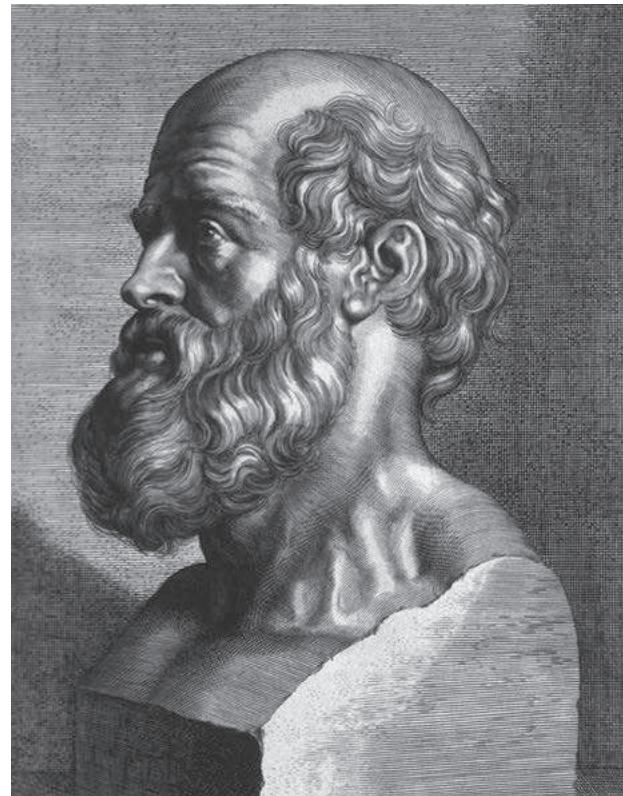
En 1919 el doctor Maximilian Ramírez publicó el caso de un paciente de 35 años que a las 2 semanas de recibir una transfusión de sangre por padecer una anemia, sufrió un ataque de asma a los pocos minutos de montar en un coche de caballos en el Central Park de Nueva York. El doctor Ramírez le efectuó pruebas cutáneas con diversos alimentos, pólenes y otros alérgenos, pero únicamente obtuvo una reacción positiva con epitelio de caballo. El donante de la sangre era un asmático con alergia al caballo. Tres años después, en 1922, Frugani notificó el caso de una niña de 12 años que había recibido una transfusión sanguínea de un donante alérgico al conejo, y tras jugar con uno de estos animales desarrolló una rinoconjuntivitis alérgica, urticaria y tos. También en 1922 los médicos alemanes Otto Karl Prausnitz (1876-1963) y su ayudante Heinz Küstner (1867-1963), que trabajaban en el Instituto de Higiene de la ciudad polaca de Wroclaw (Breslavia), publicaron un gran descubrimiento en Alergología. Küstner era alérgico al pescado y Prausnitz lo era al polen, pero este último toleraba el pescado. Küstner inyectó en la piel de su colega su propio suero (componente líquido de la

sangre) y al día siguiente le aplicó un extracto de pescado cerca de los puntos de inyección del suero. Sucedido que únicamente en las áreas donde se había administrado el suero de Küstner se produjo una reacción cutánea en forma de una roncha con enrojecimiento de la piel. Ambos habían descubierto la transferencia cutánea pasiva de la alergia, denominándose en su honor a dicha prueba test de P-K.

■ ¿DESDE CUÁNDO SE CONOCE LA URTICARIA?

El picor o prurito es el síntoma capital de afecciones alérgicas de la piel como el eccema o la urticaria. Esta última consiste en la erupción de lesiones sobreelevadas y enrojecidas de contornos geográficos, denominadas ronchas o habones. Hipócrates de Cos, *padre de la medicina*, que vivió durante los años 460-377 a. C., describió lesiones urticantes que sobresalían en la piel y que estaban producidas por ortigas y mosquitos, a las que llamó *cnidosis*, utilizando la raíz griega *cniðo* que se refería a las ortigas (*Urtica urens L.*). Con posterioridad, el erudito romano de la primera mitad del siglo I d. C. Aulus Cornelius Celsus (53 a. C.-7 d. C.), que probablemente no era médico, compendió los conocimientos de su época en una magna obra que tituló *Artes o Celesti*, que abarcaba todas las ramas del saber. Este rico patrício, contemporáneo del emperador Tiberio, comparó una erupción cutánea que cursaba con picor y sensación de ardor con las lesiones originadas tras el contacto accidental de la piel con ortigas. Estas plantas, cuyas hojas están recubiertas de pelos, son capaces de generar la aparición de ronchas al contacto con la piel, idénticas a las de los sujetos con urticaria.

En numerosas ocasiones en la historia de la medicina ha sucedido que los conocimientos sobre una determinada enfermedad han progresado gracias al interés de médicos que la padecieron. Es lo que sucedió, en el caso de la urticaria, con el inglés Thomas Masterman Winterbottom (1766-1859), que desarrollaba ronchas e hinchazón en su piel al comer almendras dulces; se lo notificó por escrito a su amigo el doctor Robert Willan (1757-1812), que trabajaba en el dispensario público de un barrio londinense atendiendo a enfermos de baja extracción social. Willan mostró un gran interés por el mal que afligía a su colega y por otras afecciones cutáneas. Lamentablemente no logró culminar su ingente labor, pues la muerte le sobrevino de forma inesperada a los 55 años. Sin embargo, fue Thomas Bateman, uno de sus discípulos, quien se encargó de dar a conocer la obra del maestro en el libro *Sinopsis práctica de las enfermedades cutáneas*, publicado en



Hipócrates (460-375 AC), médico de la Antigua Grecia.

1813, en el que describió los diferentes procesos patológicos de la piel, entre ellos varios casos de urticaria y edema angioneurótico (un tipo de hinchazón cutánea que hoy día se conoce como *angioedema*).

■ ¿CÓMO SE DESCUBRIERON LOS ANTIHISTAMÍNICOS?

Los antihistamínicos son los fármacos más empleados por los médicos, junto con los corticoides, para tratar las enfermedades alérgicas. Fue sir Henry Hallett Dale (1875-1968), un farmacólogo inglés interesado en investigar sustancias del cornezuelo (un hongo que parasita el centeno), en colaboración con sir Patrick Playfair Laidlaw (1881-1940), quien comprobó que la histamina era responsable de la mayoría de las reacciones alérgicas y del enrojecimiento e hinchazón de la piel, en animales de experimentación. Corría el año 1910 y habría que esperar hasta 1933 para que el químico hispanofrancés Ernest Fourneau (1872-1949), que trabajaba en el Instituto Pasteur en colaboración con Anne Marie Staub, descubriera una serie de sustancias capaces de antagonizar los efectos nocivos de la histamina: eran los primeros antihistamínicos. En el año

1944, Daniel Bovet (1907-1992) obtuvo el Neoantergan® (maleato de pirlamina), que fue el primer antihistamínico empleado en humanos. En 1947 los doctores Gay y Carliner, del Hospital Johns Hopkins de Baltimore, usaron *dimenhidrinato* para tratar a una paciente con urticaria. Dicho antihistamínico curiosamente también alivió los mareos que aquella sufría al viajar en coche o en tranvía, con independencia de su acción antihistamínica. Así, el 26 de noviembre de 1948 se llevó a cabo la denominada *operación mareo* en el navío General Ballou, un barco que zarpó de Nueva York con rumbo a Bremerhaven y 1.300 soldados a bordo. Se ensayó el *dimenhidrinato* durante una gran tempestad, y se demostró su eficacia frente a las cápsulas de placebo. A partir de entonces pasó a formar parte de la terapéutica destinada a combatir el llamado *mal de mar*, el mareo y el vértigo. Resulta llamativo cómo los viajes han favorecido el avance de la medicina. En 1961, el resfriado de los tripulantes de la nave espacial Apolo VII complicó el vuelo, y puso en peligro la misión. Se invirtieron grandes esfuerzos en obtener un fármaco eficaz, capaz de aliviar con rapidez los síntomas nasales de los astronautas, y se descubrió el *clorhidrato de oximetazolina*, que es un vasoconstrictor y se usa en forma de spray nasal.

■ ¿QUIÉN FUE EL INICIADOR DE LA ALERGOLOGÍA EN ESPAÑA?

Sus comienzos se deben a un gran internista, el doctor Carlos Jiménez Díaz, nacido en 1898 en Madrid, en el seno de una familia muy modesta, que con gran esfuerzo costeó sus estudios en la antigua Facultad de Medicina de San Carlos, de la madrileña calle de Atocha. Se doctoró con Premio Extraordinario, amplió estudios en Alemania y a su regreso, con 24 años, ganó por oposición la Cátedra de Patología Médica de la Facultad de Medicina de la Universidad de Sevilla. Durante su estancia en la capital hispalense, con algunos colaboradores como el profesor José Cruz Auñón, comenzó a efectuar la recogida de plantas para examinar el polen al microscopio y la elaboración de extractos, para el diagnóstico y el tratamiento de la rinitis y el asma. En 1926 Jiménez Díaz ganó la Cátedra de Patología y Clínica Médicas en la Facultad de Medicina de Madrid, y regresó a la capital de España. A partir de 1928, con algunos colaboradores como Sánchez-Cuenca y Puig Leal, realizó diversas publicaciones sobre alergia y asma, con aportaciones muy novedosas.

En el *Libro de Actas de la Sociedad Española de Alergia*, puede leerse:

«En Madrid, a las 16 horas del 20 de noviembre de 1948, reunidos el Dr. Carlos Jiménez Díaz, el Dr. Carlos



Don Carlos Jiménez Díaz y su esposa, Concepción de Rábago, el 1 de junio de 1955, cuando se inauguró la Clínica de la Concepción (llamada así en su honor), actual Fundación Jiménez Díaz.

Lahoz Marqués y el Dr. Javier Farrerons Co, acuerdan por unanimidad constituir la Sociedad Española de Alergia con arreglo a los estatutos aprobados. Y no habiendo más asuntos que tratar, media hora más tarde se levanta la sesión».

En el XI Congreso Nacional de Alergia, celebrado en Las Palmas de Gran Canaria en 1978, se cambió la denominación inicial de Sociedad Española de Alergia, añadiéndose las palabras Inmunología Clínica. Más tarde se decidió que el nombre fuese el actual, Sociedad Española de Alergología e Inmunología Clínica (SEAIC).

Con posterioridad Jiménez Díaz creó en la Clínica de la Concepción un Servicio de Alergia y Terapéutica Respiratoria, donde se han formado numerosos alergólogos. Este gran médico murió de un infarto agudo de miocardio, mientras trabajaba en la Fundación que lleva su nombre, el 28 de mayo de 1967.

■ MALARIA, CORONAVIRUS Y REACCIONES ALÉRGICAS

Los indígenas del Perú usaban extractos de la corteza del árbol de la quina o cinchona (*Cinchona officinalis*) para combatir la fiebre. En 1633 se introdujo como hierba medicinal en Europa y se empezó a utilizar contra la malaria (o paludismo), una enfermedad potencialmente mortal causada por parásitos del género *Plasmo-*

dium que se transmiten al ser humano por la picadura de mosquitos hembra infectados del género *Anopheles*. En 1820 dos franceses, el naturalista y químico Pierre Joseph Pelletier y el químico y farmacéutico Joseph Bienaime Caventou, trajeron por primera vez *quinina* del árbol de la quina. En el siglo XIX los ingleses colonizaron la India y entre las nuevas enfermedades que afectaron a los colonos y los soldados, estaba la malaria. En 1780 Johan Jacobs Schweppes, cuyo apellido ha dado nombre a una célebre marca de bebidas refrescantes, desarrolló en Ginebra un método para carbonatar el agua y creó la tónica. Para prevenir la malaria las autoridades sanitarias promovieron su consumo al contener *quinina*, pero en 1853 los investigadores franceses Rilliet, Barthez y Briquet, describieron casos de erupción cutánea, que no relacionaron con el fármaco sino con el padecimiento concomitante de fiebre tifoidea. Sin embargo, en 1869 Edward Garranay observó la aparición de un exantema (erupción cutánea aguda) que atribuyó al fármaco, porque cuando el paciente bebió agua tónica desarrolló la misma reacción. En 1897 el dermatólogo judío alemán Heinrich Koebner (1838-1904) publicó dos casos de reacción cutánea por *quinina*, introduciendo en la literatura médica el término *exantema medicamentoso*, que todavía empleamos los médicos en la actualidad.

En 1934 los laboratorios Bayer de Elberfeld (Alemania) sintetizaron otro fármaco antimalárico, la *cloroquina*. Inicialmente se consideró que era demasiado tóxica para su uso en humanos, pero durante la Segunda Guerra Mundial, el gobierno de los EE. UU. patrocinó una serie de ensayos clínicos que demostraron su valor terapéutico y en 1947 se autorizó su uso en pacientes con paludismo.

En 1894 Payne empleó con éxito *quinina* para tratar a un paciente con lupus cutáneo y más tarde, durante la Segunda Guerra Mundial, se observó que los soldados destinados en el Pacífico que padecían una forma más generalizada de lupus (eritematoso sistémico) o los afectados por artritis reumatoide, experimentaban una gran mejoría si tomaban antipalúdicos para tratar o prevenir la malaria. Años más tarde se comprobó que los antimaláricos (o antipalúdicos) poseen acciones antiinflamatorias y moduladoras del sistema inmunitario.

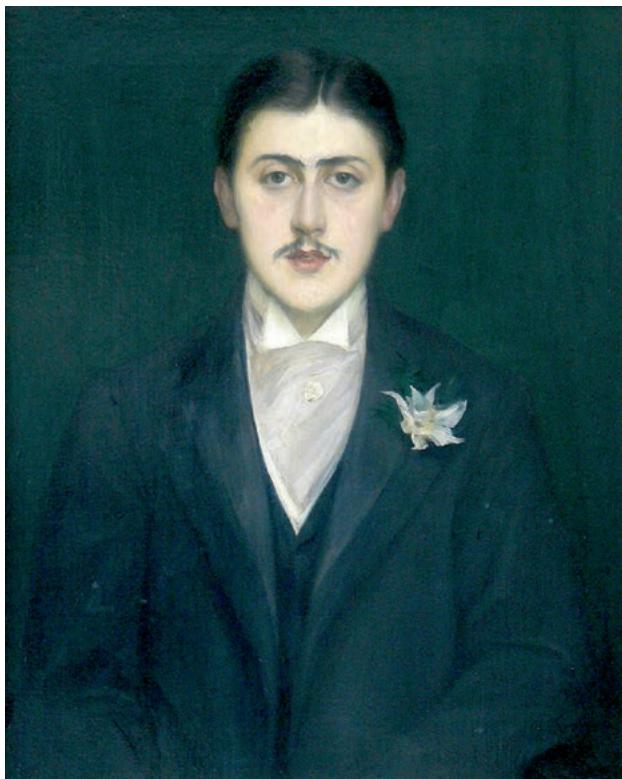
Se pensó inicialmente que la *cloroquina* podría ser efectiva, en base a estudios *in vitro*, para limitar la replicación del SARS-CoV-2 o COVID-19, el virus causante de la actual pandemia que asola al planeta y que se detectó por primera vez en diciembre de 2019 en la ciudad china de Wuhan, en la provincia de Hubei. Hay publicaciones que avalan la capacidad de un derivado de dicho fármaco, la *hidroxicloroquina*, para inhibir la

penetración y la replicación de distintos tipos de virus en las células. Por ello se pensó en la importancia de esta última para frenar la llamada *tormenta de citocinas*, un grupo de proteínas producidas por diversos tipos de células que regulan las respuestas inmunitaria e inflamatoria en el organismo humano, y que se liberan de forma masiva en algunos pacientes infectados por COVID-19, con lo que se agrava su estado. Pero también se ha descrito en pacientes con infección por COVID-19 tratados con *hidroxicloroquina* la aparición de reacciones alérgicas cutáneas, algunas leves, como el picor y otras más severas, así como otro tipo de efectos adversos, potencialmente graves, por lo que actualmente su empleo ha quedado en entredicho.

■ ¿CÓMO INFLUYÓ EL PADECIMIENTO DE AFECCIONES ALÉRGICAS EN LA OBRA DE ALGUNOS PERSONAJES FAMOSOS?

Es atractivo repasar las biografías de quienes haciendo de la necesidad virtud lograron convivir con sus molestos procesos alérgicos, y además descollaron e incluso rozaron la genialidad en la literatura y en la música. En algunos casos fueron el detonante para estimular su talento creador, pero fueron considerados unos excéntricos al verse obligados a modificar sus hábitos de vida, como le ocurrió al célebre novelista Marcel Proust. Nació en París el 10 de julio de 1871 y sufrió la primera crisis asmática, que fue muy grave, a los 9 años durante un paseo primaveral con su familia por un bosque. A partir de entonces cada año se repitieron en primavera los síntomas nasooculares de su alergia al polen; pero las crisis asmáticas surgían en cualquier época, y eran cada vez más graves y frecuentes. No pudo asistir a la escuela durante meses, y se veía imposibilitado para gozar de la naturaleza, que le encantaba. Aunque el pequeño Marcel, gracias a su padre el doctor Adrien Proust, que era profesor de la Facultad de Medicina de la parisina Universidad de la Sorbona y un médico eminente, al que debemos la expresión *cordón sanitario* para designar la barrera que impide la propagación de epidemias, pues era inspector de la sanidad pública, tenía acceso a los mejores especialistas, poco se pudo hacer. Los médicos le prescribieron a Marcel en su juventud cigarrillos antiasmáticos y otros remedios poco eficaces. Más tarde, gracias al descubrimiento de la adrenalina, que sucedió de forma independiente en 1900 por el químico japonés Jokichi Takamine y su ayudante Keizo Uenaka, pudo Marcel Proust recibir inyecciones de dicho medicamento para dilatar sus bronquios.

En un momento dado, el escritor abandonó la casa familiar, se trasladó a un apartamento y contrató los



Marcel Proust (1871-1922), renombrado autor francés de *En busca del tiempo perdido*, padeció diferentes enfermedades alérgicas, incluida el asma bronquial.

servicios de un ama de llaves; rara vez se levantaba de la cama y apenas salía. Prohibió cocinar en la vivienda por miedo a que los olores y los vapores pudieran desencadenarle ataques de asma. Puesto que dormía durante el día, para evitar la exposición ambiental al polen, forró las paredes de su habitación con corcho, para aislarse de los ruidos del vecindario, mientras las ventanas estaban cubiertas por pesadas cortinas y nunca se abrían. Es fácil deducir que dicho dormitorio debía de ser un buen albergue para los ácaros que anidan en el polvo doméstico, aunque en esa época se desconocía su existencia. Por ello, Proust seguía desesperado con sus crisis asmáticas; pasó a consumir por prescripción facultativa pequeñas cantidades de morfina y heroína, así como grandes cantidades de cerveza fría. El confinamiento forzoso en su dormitorio, una palabra tan presente en nuestros días por la pandemia del coronavirus, hizo que dedicase todas sus energías a escribir. Fruto de su fecunda labor es el célebre conjunto de siete voluminosos volúmenes titulado *En busca del tiempo perdido*, donde alude con frecuencia a la terminología médica y retrata a dos galenos ilustres de la época, Dieulafoy y Potain. Según el doctor Rof Carballo: «Pudiera juzgarse que las

abundantes sátiras de Proust acerca de los médicos y la medicina rezuman hostilidad inconsciente hacia la figura paterna». A este último, el doctor Adrien Proust le menciona el colombiano Gabriel García Márquez en su famosa novela *El amor en los tiempos del cólera*: «como el mejor epidemiólogo de su tiempo». El sufrimiento tan intenso que le causaba el asma a Marcel Proust, lo plasma el escritor en una carta que dirige a su madre el 31 de agosto de 1901: «El ruido de mis estertores cubre el de mi pluma, estoy en una nube de humo en el que, se lo juro, usted se negaría a entrar, en el que no dejaría de llorar y toser».

El escritor cubano José Lezama Lima nació en 1910 en un campamento militar próximo a La Habana, donde su padre era coronel de Artillería. A los 7 meses tuvo la primera crisis de asma, y las manifestaciones se recrudecieron en años venideros. Al comienzo de su obra más conocida, *Paradiso*, describe de forma autobiográfica sus padecimientos:

«La mano de Baldovina separó los tules de la entrada del mosquitero, hurgó apretando suavemente como si fuese una esponja y no un niño de cinco años; abrió la camiseta y contempló todo el pecho del niño lleno de ronchas, de surcos de violenta coloración, y el pecho que se abultaba y se encogía como teniendo que hacer un potente esfuerzo para alcanzar un ritmo natural; abrió también la portañuela del ropón de dormir y vio los muslos, los pequeños testículos llenos de ronchas que se iban agrandando, y al extender aún las manos notó las piernas frías y temblorosas. En ese momento, las doce de la noche, se apagaron las luces de las casas del campamento militar y se encendieron las de las postas fijas y las internas de las postas de recorrido se convirtieron en un monstruo errante que descendía de los charcos ahuyentando a los escarabajos».

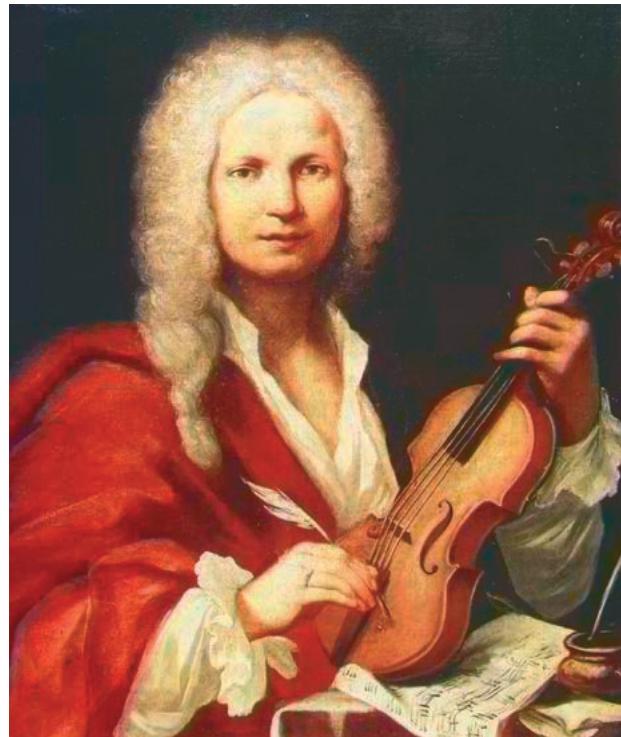
Como consecuencia de uno de los habituales trasladados familiares a Florida, el padre de Lezama Lima contrajo una neumonía y murió con 33 años, cuando nuestro protagonista tenía solo 9. Hasta ese momento, el escritor había exhibido ante su progenitor un cuerpo «flacucho, con el costillar visible, jadeando cuando la brisa arreciaba, hasta hacerlo temblar con disimulo, pues miraba a su padre con astucia, para fingirle la normalidad de su respiración». Se trasladó entonces la familia a casa de la abuela materna, donde creció el literato rodeado de mujeres oyendo historias muy diversas, que en el futuro usaría como germen para sus libros. Intentaba aliviar sus continuos ataques de asma con unos polvos franceses «que venían en una caja de madera». Y al estar en reposo para no fatigarse, leía con profusión. Andando el tiempo, su obra alcanzaría el reconocimiento internacional. El día 9 de agosto de 1976 falleció de una insuficiencia cardiorrespiratoria.

El escritor uruguayo Mario Benedetti (1920-2009) padeció asma desde muy pequeño. De formación autodidacta, en 1973 renunció al cargo de director del Departamento de Literatura Hispanoamericana en la Facultad de Humanidades y Ciencias de Montevideo, y emprendió un largo exilio lastrado por la amenaza de muerte de la Triple A (Alianza Anticomunista Argentina) en Buenos Aires y la persecución de que fue objeto en Perú, y por ello buscó asilo en Cuba. A partir de 1985 comenzó a residir la mitad del año en Madrid; y reconocía la necesidad de visitar esta ciudad porque «mi asma así me lo aconseja». Es fácil inferir que la humedad de Montevideo y de Cuba, al favorecer el crecimiento de los ácaros, podría ser uno de los factores causales de su afección respiratoria. En su cuento titulado *El fin de la disnea*, alude a su enfermedad:

El médico de familia se obstinó en diagnosticar fenómenos asmatiformes. Fue un largo calvario de médico en médico. Siempre la misma respuesta: «No se preocupe, amigo. Usted no es asmático. Apenas son fenómenos asmatiformes». Hasta que un día llegó a Montevideo un doctor suizo especialista en asma y alergia, que abrió consulta en la calle Canelones. Hablaba tan mal el español que no halló la palabra asmatiforme, y me dijo que, efectivamente, yo padecía asma. Casi lo abrazo. La noticia fue la mejor compensación a los cien pesos que me salió la consulta. Solo así ingresé en la masonería del fuelle. Los mismos veteranos disneicos que antes me habían mirado con patente menosprecio, se acercaban ahora sonriendo, me abrazaban (discretamente, claro, para no obstruirnos mutuamente los bronquios)...

Hay otros escritores famosos que también han padecido asma, como Charles Dickens (1812-1870), Edith Wharton (1862-1937), Heinrich Federer (1866-1928), Elisabeth Bishop (1911-1979) y Dylan Thomas (1914-1953).

Entre los músicos también hay célebres asmáticos, como Antonio Vivaldi, nacido en Venecia el año 1678, que sintió desde muy joven la vocación musical. Su padre, Giambattista Vivaldi, fue un famoso violinista que además era peluquero y fabricante de pelucas. El hijo se ordenó sacerdote y se le apodó el *cura rojo* por el color de su cabello. Sin embargo, por la gravedad del asma que sufría pronto fue relevado de sus obligaciones eclesiásticas, para ser nombrado profesor de violín en un orfanato para niñas dependiente de la iglesia. En las cláusulas del contrato que hubo de firmar Vivaldi se especificaba la necesidad de componer dos conciertos mensuales, para ser interpretados por una pequeña orquesta que mantenía la institución. De otro modo resulta dudoso que hubiera podido componer 23 conciertos para oboe y otros 39 para fagot, amén de numerosas piezas. Vivaldi viajó mucho por Europa, y probablemente esos desplazamientos le sirvieron como alivio de sus crisis, pues



El célebre compositor italiano Antonio Vivaldi (1678-1741) padeció asma toda su vida.

algunos asmáticos mejoran al cambiar de aires. Según le confió el músico al aristócrata Bentivoglio:

«No he dicho misa por espacio de 25 años y no tengo intención de volver a hacerlo, no por causa de prohibición u orden alguna, sino por mi propia voluntad, a causa de una enfermedad que he sufrido desde mi infancia y que todavía me atormenta. Después de haber sido ordenado sacerdote, dije misa durante casi un año, pero posteriormente decidí no volver a decirla por haber tenido en tres ocasiones que abandonar el altar antes de concluir el sacrificio a causa de mi enfermedad. Por esta razón vivo casi siempre en interiores y nunca salgo si no es en góndola o carruaje, ya que no puedo caminar sin sentir dolor y opresión en el pecho. Ningún caballero me ha invitado a ir a su casa, ni siquiera nuestro príncipe, porque todos conocen mi debilidad. Puedo salir a pasear después de la cena, pero nunca voy a pie. Esta es la causa de que nunca diga misa...».

Las cuatro estaciones es el prototipo del concierto vivaldiano, que corresponde a «La primavera» (n.º 1 en mi mayor), «El verano» (n.º 2 en sol menor), «El otoño» (n.º 3 en fa mayor) y «El invierno» (n.º 4 en fa menor), respectivamente. Retirado en Viena, ciudad a la que se marchó en 1740 sin que se sepan los motivos, Vivaldi falleció en julio de 1741 tras su internamiento en un hospital público, probablemente a consecuencia de una nueva

crisis asmática. En esa misma ciudad vino al mundo en 1885 otro célebre músico, también asmático, Alban Berg. La muerte de su padre, cuando tenía 15 años, sumió a la familia en una difícil situación económica y puso en peligro la continuidad de la educación musical del precoz compositor; pero una hermana de su madre se hizo cargo de sus clases de música. Con 19 años, conoció al compositor Arnold Schönberg (1874-1951), que también padecía asma, e influyó notablemente en su trayectoria. En 1911 Alban Berg se casó con la hija de un alto cargo del ejército austriaco y en su compañía efectuó frecuentes desplazamientos a los Alpes, buscando en aquel clima la mejoría del asma. En una carta que Alban dirigió a la que más adelante sería su esposa en el transcurso de una visita que en 1909 realizó a su casa familiar de Trahutten, detallaba su estado de salud:

«Estaba tan agitado que me quedé despierto hasta las 5 de la madrugada y tuve un ataque muy fuerte de asma... puedes comprender que sea pesimista y aprensivo con respecto a exponerme a ocho semanas de riesgo en el viaje al lago Ossiacher, cuyo clima puede afectar muy negativamente a mi salud. Es jueves por la mañana y de nuevo me resulta muy difícil respirar desde la una y media, y ni toda la morfina del mundo puede conseguir que yo duerma. Cada vez que caigo profundamente dormido, me despierto con un acceso y me olvido de respirar durante tres veces, de modo que casi me ahogo...».

Los meses de obligado e intenso entrenamiento en una unidad de infantería, durante la Primera Guerra Mundial, abocaron una vez más Berg a una situación precaria, de la que le liberó un reconocimiento médico y el destino a funciones administrativas en el Ministerio de la Guerra. En 1935 escribe su producción más importante, el *Concierto para violín*, pero un nuevo problema vino a complicar su precaria salud. Lo cuenta él mismo, en una carta dirigida a Schönberg:

«...no me encuentro bien... desde hace meses tengo forúnculos, de nuevo ahora,ime paso el día en la cama! Todo empezó justo después de terminar el concierto cuando me salió una pequeña herida al picarme un insecto».

Dos semanas más tarde la infección de la herida se transformó en una septicemia y en la Navidad de 1935, Alban Berg fallecía en Viena a los 50 años.

BIBLIOGRAFÍA

- BIOT, C., W. DAHER, N. CHAVAIN, T. FANDEUR, J. KHALIFE, D. DIVIE, et al. «Design and synthesis of hydroxyferroquine derivatives with antimalarial and antiviral activities». *J Med Chem*, 49 (2006): 2.845-2.849.
- JIMÉNEZ-ALFARO ORTEGO, P. *Historia de la quina: de la lucha contra la malaria a la aparición de la tónica*. Trabajo de fin de Grado. Facultad de Farmacia. Universidad Complutense de Madrid. Febrero de 2019.
- MARIO ROJIDO, G. «Cien años de anafilaxia». *Allergol Inmunol Clin*, 16 (2001): 364-368.
- OFFICE OF THE SURGEON GENERAL. «The drug treatment of malaria, suppressive and clinical». *JAMA*, 123 (1943): 205-208.
- OLAGUIBEL RIVERA, J. M. «IgE: aproximación histórica». *Arch Bronconeumol*, 42 (Supl. 1), (2006): 3-5. También disponible en Internet: vlet?_f=60&ident=13097250. (Fecha de consulta: 12 de septiembre de 2011.)
- PAYNE, J. F. «A postgraduate lecture on lupus erythematosus». *Clin J*, 4 (1894): 223-339.
- PELTA FERNÁNDEZ, R. «La rinitis alérgica a través de la historia». En J. M.ª Negro Álvarez, ed. *Rinitis alérgica. Mecanismos y tratamiento*. 2.ª ed. Barcelona: MRA Ediciones, 2004, 13-24.
- PELTA FERNÁNDEZ, R. «La polinosis en la historia». En A. Valero y A. Cadahía, eds. *Polinosis II (polen y alergia)*. Barcelona: MRA Ediciones, 2005, 13-24.
- PELTA FERNÁNDEZ, R. «Historia del desarrollo de los conocimientos en Alergología. Alérgicos ilustres». En J. M. Zubeldia, M.ª L. Baeza, I. Jáuregui y C. J. Senent, eds. *Libro de las enfermedades alérgicas de la Fundación BBVA*. 1.ª ed. Bilbao: Fundación BBVA, 2012, 31-40.
- PELTA FERNÁNDEZ, R., J. M. IGEA AZNAR, E. M. CONDE ALCAÑIZ, A. CONDE ALCAÑIZ, y G. BERNAOLA HORTIGÜELA. «Historia de la Alergología en España. Los pioneros». En I. J. Dávila, I. Jáuregui, J. M. Olaguibel y J. M. Zubeldia, eds. *Tratado de alergología*. 2.ª ed., t. I. Madrid: Ergon, 2016, 3-16.
- SÁNCHEZ DE LA VEGA, W., y E. SÁNCHEZ DE LA VEGA. «De la alergia clínica a la alergia molecular. Concisa historia de cien años». *Arch Alergia Inmunol Clín*, 38 (2007): 91-106.
- VAUGHAN, W. T. *Una enfermedad singular. La historia de la alergia*. Buenos Aires: Editorial Sudamericana, 1942.
- YAO, X., F. YE, M. ZHANG, C. Cui , B. HUANG, P. NIU, et al. «In vitro antiviral activity and projection of optimized dosing design of hydroxychloroquine for the treatment of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2)». *Clin Infect Dis*, 71 (2020): 732-739.

CAPÍTULO 3

La alergia en Europa

Dr. Marek Jutel

Médico especialista en Alergología. Profesor de la Facultad de Medicina de la Universidad de Cracovia, Polonia
Presidente de la Academia Europea de Alergia e Inmunología Clínica, 2019-2021

Dra. Ioana Agache

Médico especialista en Alergología. Profesora de la Facultad de Medicina de la Universidad Transilvania, Brasov, Rumanía
Expresidente de la Academia Europea de Alergia e Inmunología Clínica, 2017-2019

Dr. Tomás Chivato Pérez

Médico especialista en Alergología. Catedrático y decano de la Facultad de Medicina de la Universidad CEU San Pablo, Madrid
Vicepresidente de Ciencia de la Academia Europea de Alergia e Inmunología Clínica

RESUMEN

- Más de 150 millones de europeos padecen algún tipo de enfermedad alérgica. En el caso del asma bronquial se ha convertido en la enfermedad crónica infantil más frecuente, y afecta aproximadamente al 10 % de los niños menores de 10 años.
- Existen diferencias geográficas en Europa respecto a los alérgenos responsables de la rinitis y el asma. En función de la latitud, los pólenes y algunos tipos de ácaros son distintos.
- Las alergias alimentarias o las alergias a insectos himenópteros también presentan ciertas diferencias en función de la geografía europea.
- Se está observando un aumento de la incidencia y prevalencia de las enfermedades alérgicas en Europa.
- Se ha observado la aparición de nuevos aeroalérgenos, nuevos insectos y nuevas enfermedades alérgicas en Europa.
- La Academia Europea de Alergia e Inmunología Clínica está realizando numerosas actividades científicas, educativas y divulgativas con la finalidad de mejorar la calidad de vida de los pacientes alérgicos.

■ ¿SON IMPORTANTES LAS ENFERMEDADES ALÉRGICAS EN EUROPA?

Las enfermedades alérgicas constituyen un auténtico problema de salud pública en toda Europa. Dado el elevado número de personas afectadas, se la puede considerar como una verdadera epidemia no infecciosa.

Más de 150 millones de europeos padecen algún tipo de enfermedad alérgica. En el caso del asma bronquial se ha convertido en la enfermedad crónica infantil más frecuente, y afecta aproximadamente al 10 % de los niños menores de 10 años.

Al margen del importante número de europeos afectados por las alergias, cabe destacar que por tratarse de procesos crónicos afectan en gran medida la calidad de

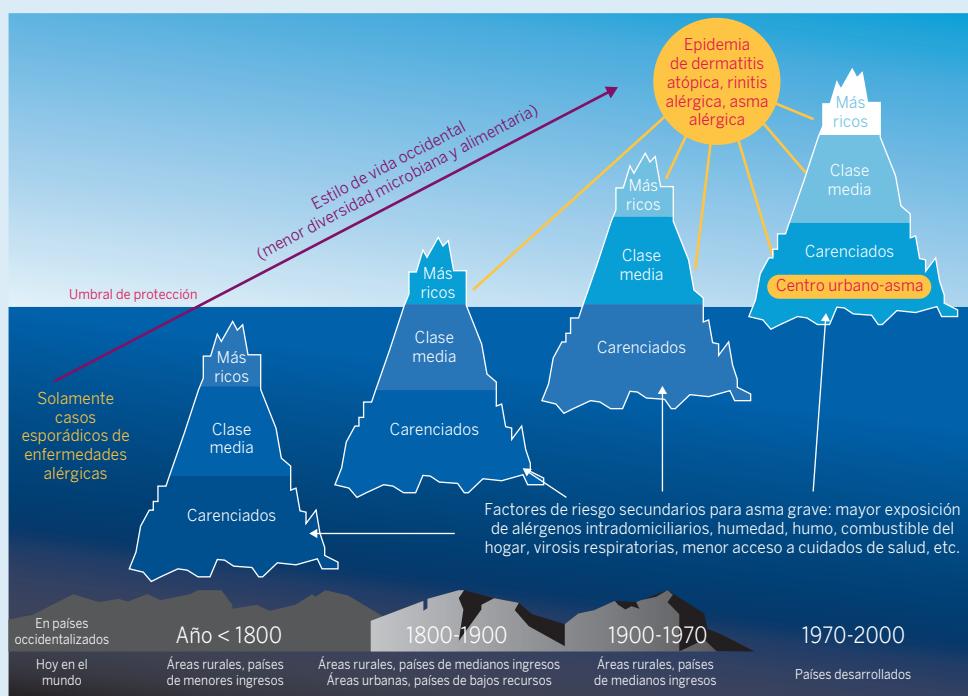


Figura 1. Tendencias crecientes de la dermatitis atópica, rinitis y el asma alérgica

vida de los pacientes alérgicos. Además, estas enfermedades pueden ser graves y poner en riesgo la vida de los pacientes; entre ellas cabe citar, por ejemplo, el asma grave, determinadas reacciones adversas a fármacos o la anafilaxia por alimentos.

■ ¿ESTÁN AUMENTANDO LAS ENFERMEDADES ALÉRGICAS EN EUROPA?

Las enfermedades alérgicas van en aumento en Europa al igual que en todo el mundo. Estas enfermedades comienzan en la infancia, la cifra de enfermos aumenta en la juventud y algunas de ellas pueden mantenerse durante toda la vida.

Las causas del aumento de las alergias se han revisado en los capítulos correspondientes, desde los factores predisponentes genéticos hasta los factores desencadenantes y agravantes. La contaminación ambiental de las ciudades, el cambio climático, el efecto invernadero, el tabaquismo, el sedentarismo, el sobrepeso, la disminución de la lactancia materna y otros factores se han considerado relevantes en el desarrollo de esta epidemia no infecciosa que afecta fundamentalmente a los países desarrollados europeos pero que se está observando cómo cada vez más afecta a todo los países y continentes del planeta.

A lo largo del siglo XIX se describieron los primeros casos de la rinitis alérgica (*Hay fever*) en Europa, fueron aumentando en el siglo XX y en el actual siglo XXI constituyen una epidemia no infecciosa, como se ha comentado anteriormente.

Es llamativo cómo se va “democratizando” la alergia; va afectando a todas las clases sociales y emergiendo en los diferentes países en función de su denominación o clasificación como desarrollados, en desarrollo o subdesarrollados o carentiados. Realmente puede observarse cómo aparece el iceberg completo. En los próximos años el 50 % de los seres humanos de todo el planeta presentarán algún tipo de enfermedad alérgica.

En la figura 1 se muestran las tendencias crecientes de la dermatitis atópica, rinitis y el asma alérgica. Y en la figura 2 puede observarse la prevalencia de los alimentos responsables de las alergias alimentarias más frecuentes en diferentes ciudades europeas.

■ ¿CUÁLES SON LASALERGIAS MÁS FRECUENTES EN EUROPA?

La dermatitis atópica se considera la primera manifestación alérgica; a continuación, aparecería la alergia alimentaria y, finalmente, la alergia respiratoria (rinitis y el asma alérgica).

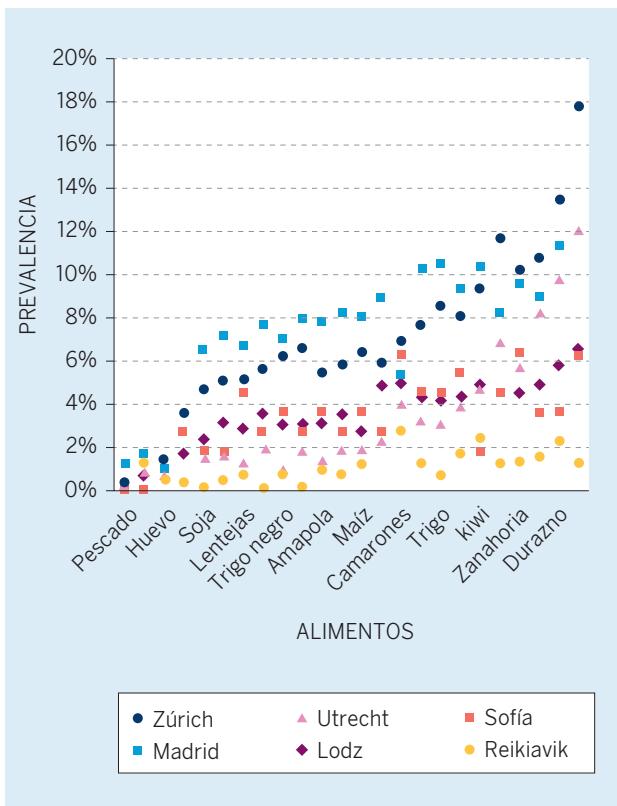


Figura 2. Alimentos responsables de las alergias alimentarias más frecuentes en diferentes ciudades europeas

La dermatitis atópica y la alergia alimentaria son las alergias más frecuentes en la infancia, mientras que en jóvenes y adultos son la rinitis y el asma alérgica las dos alergias más relevantes por su elevada incidencia y prevalencia. Entre el 23 y el 30 % de la población europea presenta rinitis alérgica, por lo que constituyen una de las enfermedades crónicas más prevalentes.

■ ¿HAY DIFERENCIAS EN LAS ALERGIAS RESPIRATORIAS ENTRE EL NORTE, EL SUR, EL ESTE Y EL OESTE DE EUROPA?

Los pólenes responsables de las alergias respiratorias son distintos en cada zona geográfica europea. El polen del abedul es muy relevante en el Norte de Europa y prácticamente irrelevante en el Sur de Europa. Por el contrario, el polen del olivo o del ciprés son la causa fundamental de rinitis y asma en España e Italia, siendo inexistente en los países nórdicos.

Los ácaros del polvo doméstico también presentan diferencias geográficas. *Blomia tropicalis* es relevante en las islas Canarias, por su especial clima tropical y su temperatura, mientras que no existe prácticamente en el Norte de Europa.

■ ¿CÓMO AFECTAN LAS ALERGIAS A LOS CIUDADANOS EUROPEOS?

Las alergias afectan la calidad de vida de los europeos. Producen disminución del rendimiento escolar y causan absentismo laboral. Además, ejercen un considerable efecto negativo sobre las economías de los pacientes y sus familiares. Se conocen los costes directos e indirectos derivados de estas frecuentes enfermedades.

En el estudio *Allergy: living & learning* se estudiaron 7.000 pacientes de 8 países europeos (España, Italia, Alemania, Reino Unido, Austria, Austria, Holanda, Suecia, Finlandia, Noruega y Dinamarca).

Algunos de los resultados obtenidos más llamativos muestran cómo las enfermedades alérgicas respiratorias afectaban a los pacientes europeos en sus actividades cotidianas:

- El 40 % tenía dificultad para subir escaleras.
- El 55 % tenía limitaciones al hacer ejercicio físico.
- El 44 % no podía realizar actividades de jardinería.
- El 35 % tenía problemas para comer fuera de casa o ir al cine por ejemplo.
- El 35 % no podía realizar tareas domésticas.
- El 45 % tenía dificultades para coger el autobús.
- El 50 % tenía problemas para permanecer en exteriores.
- El 35 % refería dificultades para visitar amigos.
- El 26 % tenía dificultades para ir de compras.

■ ¿ESTÁN APARECIENDO NUEVAS ALERGIAS EN EUROPA?

Al aumentar las alergias respiratorias se está observando un aumento de las alergias alimentarias por fenómenos de reactividad cruzada entre las diferentes proteínas de los distintos alérgenos.

En los capítulos correspondientes de este libro se puede profundizar en los casos de sujetos con alergias a pólenes que, además, presentan alergias a alimentos de origen vegetal, sobre todo a frutas. También a este respecto se han observado diferencias geográficas en Europa. En el Norte y Centro de Europa la alergia al polen de abedul se asocia con frecuencia a la alergia a la manzana, mientras que en el Sur de Europa la alergia a los pólenes de las gramíneas se asocia a las alergias a las frutas de la familia de las rosáceas (melocotón, albaricoque, fresquilla, paraguaya, etc.). De hecho, la alergia alimentaria en general y el síndrome de alergia oral en particular constituyen dos de las patologías cuya incidencia va más en aumento. Las proteínas comunes



La ambrosía (*ragweed*), planta responsable de importantes alergias respiratorias en EE. UU., se está difundiendo y extendiendo por toda Europa Central.

conocidas entre pólenes y alimentos vegetales son las denominadas profilinas y las LTP (proteínas transportadoras de lípidos).

Respecto a los diferentes pólenes merece mención especial el polen de la ambrosía (*ragweed*). Se trata de una planta responsable de importantes alergias respiratorias en EE. UU. y que apenas hace un siglo era desconocido en Europa. Al parecer, con motivo de las dos guerras mundiales y los innumerables vuelos intercontinentales este polen autóctono de América ha encontrado en Europa un nuevo asentamiento. Se está difundiendo y extendiendo por toda Europa Central aunque por el momento los casos diagnosticados en Europa del Sur no son numerosos.

Esta planta poliniza al final del verano y durante el otoño. Se cree que las elevadas temperaturas y los elevados niveles de dióxido de carbono podrían potenciar su especial agresividad alergénica.

También se ha observado cómo las alergias respiratorias a los ácaros del polvo doméstico se asocian con frecuencia a alergia alimentaria a los crustáceos. El nexo común entre ácaros y crustáceos son las proteínas denominadas tropomiosinas.

Las alergias respiratorias producidas por sensibilización a epitelios de animales domésticos (mascotas) también están aumentando. A las clásicas alergias producidas por epitelios de perro y gato, en la actualidad se están observando alergias a epitelio de hámster común, hámster siberiano, ardillas, hurones e incluso ratas que, sorprendentemente, se han incorporado

como animales de compañía. En algunos casos estos animales pueden morder a sus dueños y producir cuadros de anafilaxia como los descritos con los hámsteres siberianos.

El caso de la alergia al *Anisakis simplex* es de especial interés dado que, hasta hace apenas 25 años, no se reconocía a este parásito de los pescados como responsable de diferentes alergias de gravedad variable, desde la urticaria hasta la anafilaxia.

Las alergias cutáneas también son muy frecuentes en Europa. La parafenilendiamina es un tinte que se utiliza en las peluquerías y que puede producir dermatitis de contacto tanto en los profesionales como en personas que son tratadas con dicho tinte. En la figura 3 puede observarse una prueba epicutánea positiva a dicho alérgeno.

Otras alergias cutáneas que están aumentando son la urticaria y angioedema. Menos frecuentes, aunque muy importantes por su potencial gravedad, son el angioedema hereditario y las mastocitosis sistémicas.

Una nueva enfermedad alérgica descrita es la eosfagitis eosinofílica, caracterizada por la aparición de infiltrados de eosinófilos en el esófago y que da lugar a la aparición de anillos que disminuyen la luz de paso juntos con surcos longitudinales que producen evidentes dificultades para deglutar determinados alimentos.

Recientemente se están observando nuevos insectos himenópteros responsables de reacciones alérgicas que son potencialmente graves e incluso mortales. Se trata de las avispas asiáticas o *Vespa velutina* que han aparecido en los últimos años en Galicia y el norte de Portugal fundamentalmente, y que se van extendiendo de forma progresiva.

Por todos estos fenómenos descritos es crucial que los pacientes alérgicos estén correctamente diagnosticados de sus alergias para que puedan tomar todas las medidas preventivas.

■ ¿QUÉ ES LA ACADEMIA EUROPEA DE ALERGIA E INMUNOLOGÍA CLÍNICA?

La Academia Europea de Alergia e Inmunología Clínica (EAACI) es una organización científica sin ánimo de lucro, centrada y muy activa en el área de conocimiento de las enfermedades alérgicas.

Desde su creación en 1956, la EAACI ha crecido hasta convertirse en la mayor asociación médica mundial en el campo de la alergia e inmunología clínica.

Es una sociedad científica compuesta por más de 12.000 miembros individuales de más de 127 países e incluye también a más de 70 Sociedades Nacionales de Alergia.



Figura 3. Prueba epicutánea positiva a parafenilendiamina (tinte usado en peluquería)

Entre sus miembros se encuentran médicos asistenciales especialistas, médicos en formación (residentes), docentes, investigadores básicos e investigadores clínicos.

■ ¿QUÉ FUNCIONES TIENE LA ACADEMIA EUROPEA DE ALERGIA E INMUNOLOGÍA CLÍNICA?

La principal misión es proporcionar la plataforma más eficiente para la comunicación científica, investigación y la educación en el campo de la alergia y la inmunología clínica.

El objetivo último es mejorar la calidad de vida de los pacientes alérgicos de todas las edades y con todo tipo de alergias.

Algunas de las principales actividades de la EAACI consisten en:

- Comunicar y transmitir a la comunidad científica los últimos avances diagnósticos y terapéuticos en el Congreso Anual y en los Simposios específicos (Alergia a fármacos, Alergia alimentaria, Asma grave, etc.).

- Publicar posicionamientos científicos (*Position papers*), guías de práctica clínica, normativas y protocolos.
- Mejorar la educación de los profesionales a través de la realización de Escuelas de Alergia (*Summer and Winter Allergy Schools*), Master Clases, sistema de reconocimiento de créditos de educación médica, realización de exámenes de conocimientos en alergia e inmunología y las convocatorias de estancias formativas de alergia básica y clínica.
- Difundir conocimientos a través de las tres revistas científicas de la EAACI: *Allergy*, *Pediatric Allergy Immunology* y *Clinical and Translational Allergy*.
- Sensibilizar a los tomadores de decisiones (*stakeholders*) de la Unión Europea sobre la importancia de la alergia e inmunología clínica y las oportunidades para prevenir y tratar las alergias mediante campañas públicas y declaraciones públicas de información y sensibilización. Un grupo de interés del Parlamento Europeo está presionando activamente para mejorar la gestión de las enfermedades alérgicas.

■ ¿EXISTE RELACIÓN ENTRE LA EAACI Y LAS ASOCIACIONES DE PACIENTES Y OTRAS ORGANIZACIONES RELEVANTES EUROPEAS?

La EAACI colabora estrechamente con:

- La Federación Europea de Alergias y Enfermedades de las Vías Aéreas para abogar por una mejor atención al paciente.
- La Alianza Europea de Enfermedades Crónicas (ECDA) para sensibilizar a los responsables políticos sobre el aumento de las enfermedades crónicas.
- La Alliance for Biomedical Research in Europe (Bio-Med Alliance) para promover la excelencia y la innovación en la investigación biomédica europea.
- La Agencia Europea de Medicamentos (EMA) para apoyar intervenciones de calidad seguras y efectivas para enfermedades alérgicas y asma.

■ ¿CONOCEN LOS ALÉRGICOS LOS PÓLENES QUE VUELAN POR LOS AIRES EUROPEOS?

Existen numerosas estaciones en los países europeos que realizan recuentos de los diferentes pólenes (gramíneas, árboles y malezas), lo que permite que los sujetos alérgicos conozcan dichos pólenes y sus niveles, con objeto de poder estar prevenidos y recibir los



Figura 4. Algunas de las principales estaciones europeas de recuento de pólenes

tratamientos personalizados que se les hayan prescrito, tanto de control como de rescate.

Esta información es relevante a la hora de realizar ejercicio físico, trabajos en el exterior o viajar a zonas con elevadas concentraciones de pólenes.

En la figura 4 se muestran algunas de las principales estaciones de recuento de pólenes.

■ ¿HA IMPULSADO ALGUNA INICIATIVA LA EAACI EN EL PARLAMENTO EUROPEO EN BRUSELAS?

El Grupo de Interés del Parlamento Europeo sobre Alergia y Asma se lanzó el 25 de marzo de 2015 como resultado de una larga colaboración entre la Academia Europea de Alergia e Inmunología Clínica (EAACI), la Federación Europea de Asociaciones de Pacientes de Alergia y Enfermedades de las Vías Aéreas (EPT) y un grupo de diputados con visión de futuro del Parlamento Europeo (MEP) comprometidos con la lucha contra la alergia y el asma en Europa.

El Grupo de Interés del Parlamento Europeo sobre Alergia y Asma es un foro de políticas para compartir experiencias y alinear intereses que interactúan con los responsables políticos de la UE y las partes interesadas en la salud de las personas con alergias y asma.

Anualmente se celebra una reunión anual del Grupo de interés sobre alergia y asma. En el último evento celebrado en octubre de 2019 se discutió sobre las

nuevas direcciones para la salud de la alergia y el asma mediante sesiones temáticas que analizaron la acción en áreas clave de política. Los principales temas fueron:

- Economía de la prevención.
- Contaminación del aire y salud respiratoria y alergias.
- Investigación y medicina de precisión.

La Unión Europea puede impulsar cambios positivos para proteger a los ciudadanos a través de políticas que promuevan la prevención, mejoren el acceso a servicios de salud de calidad, fomenten la investigación innovadora y permitan intervenciones intersectoriales en determinadas áreas, desde el medio ambiente hasta la agricultura y el transporte.

Tras los esfuerzos de cabildeo combinados, en el Parlamento Europeo se acaba de aprobar una nueva resolución a favor de una mejor atención para las enfermedades crónicas, con un enfoque especial en la prevención y la atención de calidad.

■ ¿TENDRÁN LAS NUEVAS TECNOLOGÍAS ALGÚN IMPACTO POSITIVO EN EL MANEJO DE LAS ALERGIAS EN EUROPA?

La telemedicina, la e-Health, el big data o la bioinformática están revolucionando el control de las enfermedades alérgicas.

Las aplicaciones que se ejecutan en dispositivos inteligentes de consumo se están volviendo cada vez más populares y tienen el potencial de poder mejorar la atención médica y los resultados de salud.

La iniciativa ARIA (rinitis alérgica y su impacto en el asma) ha evolucionado a partir de una guía que utiliza el mejor enfoque basado en la evidencia para las vías de atención adecuadas para la vida real utilizando tecnología móvil en la rinitis alérgica y el asma.

Los pacientes usan en gran medida medicamentos de venta libre dispensados en farmacias. La toma de decisiones compartida centrada en el paciente y basada en el autocontrol debe ser la norma.

Mobile Airways Sentinel network (MASK) se basa en la aplicación disponible gratuitamente en las plataformas Allergy Diary, Android e iOS. MASK está disponible en 16 idiomas y se ha implementado en 23 países.

La mayor parte de los pacientes parece automedicarse; a menudo no son adherentes o cumplidores y no siguen las pautas. Además, el Diario de Alergia es capaz de distinguir entre los diferentes medicamentos utilizados en la rinitis alérgica.

■ ¿SE ESTÁ IMPULSANDO DESDE EUROPA LA INVESTIGACIÓN EN LAS ENFERMEDADES ALÉRGICAS?

La Academia Europea de Alergia e Inmunología Clínica (EAACI) organizó el primer Foro Estratégico Europeo sobre Enfermedades Alérgicas y Asma. El objetivo principal era reunir a todos los interesados y stakeholders relevantes en el campo de la alergia, el asma y la inmunología clínica en torno a un debate abierto sobre los retos contemporáneos y las posibles soluciones para la próxima década.

El Foro Estratégico fue una ampliación del Libro Blanco de EAACI con el objetivo de integrar el resultado de la Academia con la perspectiva ofrecida por los socios de EAACI. Esta colaboración es fundamental para adaptar e integrar la atención a las alergias y el asma en un contexto de problemas del mundo real.

El Foro Estratégico sobre Enfermedades Alérgicas reunió a todos los socios que disponen del impulso y la influencia necesarios para llevar a cabo un cambio positivo: sociedades nacionales e internacionales, organizaciones de pacientes, organismos reguladores y representantes de la industria.

Fue un debate abierto, con un enfoque especial en el desarrollo de medicamentos y de la ingeniería biomédica, los *big data* y la tecnología de la información dirigido a las enfermedades alérgicas y el asma en el contexto de la salud ambiental, que concluyó señalando la importancia de conectar la ciencia con la transformación de la atención y con un acuerdo entre todos los socios sobre las prioridades y necesidades esenciales para garantizar un mejor manejo de las enfermedades alérgicas y el asma en el advenimiento de la medicina de precisión junto con el acceso global a diagnósticos y terapias innovadoras y asequibles.

■ ¿QUÉ ES EL LIBRO BLANCO DE LA ALERGIA DE LA EAACI?

La EAACI proporciona una plataforma ideal para la colaboración y la armonización de los esfuerzos de todas las partes interesadas, incluidas las organizaciones de pacientes y los encargados de formular políticas de salud, involucradas en la traducción de la investigación básica y clínica en la atención óptima para pacientes con alergia y asma y otras enfermedades inmunomedidas.

Cada vez más se enfatiza y prioriza el nexo entre la atención de la investigación, la innovación y la calidad,

como un marco para tratar problemas socioambientales complejos que afectan el aumento de la carga de enfermedades alérgicas y asma. La atención médica de calidad es clave para lograr una mejor calidad de vida según lo percibe un individuo.

Publicado por la Academia Europea de Alergia e Inmunología Clínica, el Libro Blanco sobre Investigación, Innovación y Atención de Calidad persigue los siguientes objetivos principales:

1. Presentar una evaluación crítica de las enfermedades alérgicas y el panorama del asma en Europa, junto con un análisis de las futuras tendencias.
2. Establecer los estándares de calidad y proporcionar orientación y capacitación para la práctica e investigación de las alergias.
3. Identificar y promover las prioridades de investigación y una mejor financiación de la investigación en alergia, asma e inmunología clínica.

El Libro Blanco es un esfuerzo de colaboración de toda la familia de la EAACI, es decir, Secciones, Grupos de interés, Grupos de trabajo y organizaciones de pacientes. Cada grupo preparó un capítulo relacionado con su experiencia específica.

■ BIBLIOGRAFÍA

- AGACHE I., C. A. AKDIS, T. CHIVATO, P. HELLINGS, K. HOFFMAN-SOMMERGRUBER, M. JUTEL, et al. *EAACI White Paper on Research, Innovation and Quality Care*. European Academy of Allergy and Clinical Immunology, 2018. www.eaaci.org.
- AGACHE, I., I. ANNESI-MAESANO, A. BONERTZ, F. BRANCA, A. CANT, Z. FRAS, et al. «Prioritizing research challenges and funding for allergy and asthma and the need for translational research-The European Strategic Forum on Allergic Diseases». *Allergy*, 74 (2019): 2.064-2.076.
- AKDIS, C. A., P. HELLINGS, e I. AGACHE. *Global atlas of allergic rhinitis and chronic rhinosinusitis*. European Academy of Allergy and Clinical Immunology, 2015. www.eaaci.org.
- AKDIS, C. A., e I. AGACHE. *Global atlas of allergy*. European Academy of Allergy and Clinical Immunology, 2014. www.eaaci.org.
- AKDIS, C. A., e I. AGACHE. *Global atlas of asthma*. European Academy of Allergy and Clinical Immunology, 2013. www.eaaci.org.
- CHIVATO, T., E. VALOVIRTA, R. DAHL, J. DE MONCHY, A. BLOCH THOMSEN, S. PALKONEN, L. JACOBSEN. «Allergy, living and learning: Diagnosis and treatment of allergic respiratory diseases in Europe». *J Investig Allergol Clin Immunol*, 22 (2012): 168-179.

**¿CÓMO SE PRODUCEN LAS
ENFERMEDADES ALÉRGICAS?**

CAPÍTULO 4

Mecanismos de las reacciones alérgicas

Dr. José Manuel Zubeldia Ortuño

Médico especialista en Alergología. Jefe de Servicio de Alergia del Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid
Profesor asociado de Medicina de la Universidad Complutense de Madrid

RESUMEN

- El sistema inmunitario es un complejo órgano de reconocimiento y defensa, de cuya integridad depende la salud del individuo. En ocasiones, se producen alteraciones en sus funciones que dan lugar a enfermedades, entre ellas, las enfermedades alérgicas.
- Las enfermedades alérgicas se desarrollan en los individuos predisponentes genéticamente, en quienes, después de ser sensibilizados por un alérgeno y contactar de nuevo con él, se producen síntomas en diferentes órganos.
- En la reacción alérgica participan distintas células, principalmente, mastocitos, basófilos, linfocitos y eosinófilos. El desencadenamiento de una reacción alérgica supone la liberación de mediadores inflamatorios contenidos en estas células, que son los responsables inmediatos y tardíos de los síntomas que padecen los pacientes. Es característica la producción de la inmunoglobulina E (IgE).

■ ¿POR QUÉ SE PRODUCEN LAS ENFERMEDADES ALÉRGICAS?

Las enfermedades alérgicas, también denominadas enfermedades por hipersensibilidad, se producen por una reacción exagerada del sistema inmunitario del paciente frente a diversas sustancias del entorno. Los agentes desencadenantes de estas enfermedades se llaman alérgenos y pueden tener diversa procedencia (polenes, alimentos, medicamentos, etc.).

Para comprender los mecanismos de las enfermedades por hipersensibilidad es necesario el conocimiento previo de las bases de la inmunidad. Es decir, de conceptos básicos como la organización del sistema inmunitario, sus principales componentes, y los procesos normales y anómalos que dan lugar a las respuestas inmunológicas.

■ ¿QUÉ ES EL SISTEMA INMUNITARIO?

El sistema inmunitario está formado por un conjunto de órganos, tejidos y células que se encuentran distribuidos por todo el organismo. Los órganos que forman parte del sistema inmunitario se denominan órganos linfoideos. Estos son las amígdalas (en el paladar y en la faringe; estas últimas, comúnmente, llamadas vegetaciones), el timo, el apéndice, la médula ósea, el bazo, los ganglios linfáticos y los vasos linfáticos (figura 1). El sistema inmunitario también está presente en las mucosas del aparato digestivo, respiratorio y genitourinario en forma de agregados celulares. En todos estos lugares tiene lugar la producción, maduración y activación de células especializadas, denominadas linfocitos, que producen proteínas con actividad inmunológica (los anticuerpos y las interleucinas).

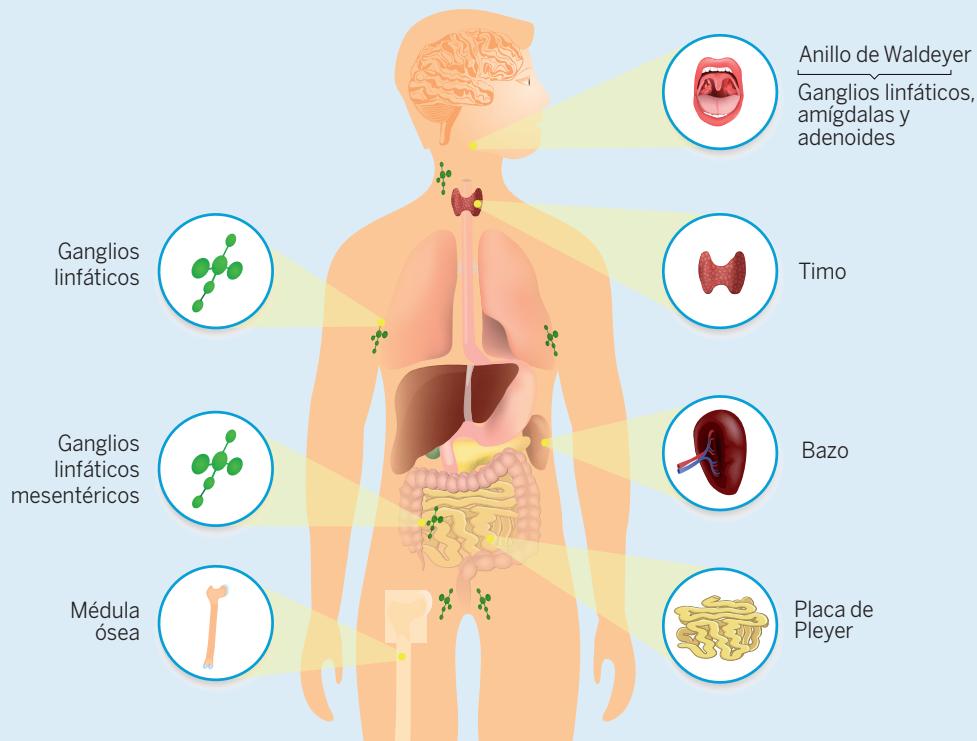


Figura 1. Distribución del sistema inmunitario

■ ¿PARA QUÉ SIRVE EL SISTEMA INMUNITARIO?

Tiene como misión fundamental proteger la identidad y la integridad del individuo, para lo cual realiza dos funciones específicas: el reconocimiento y la defensa. Se encarga de reconocer, permanentemente, aquello que es propio y forma parte del organismo (los tejidos, las células), de lo que es extraño a él y, potencialmente, perjudicial. Además, es un complejo sistema defensivo frente a agresiones y ataques, tanto del exterior (bacterias, virus) como del interior (células degeneradas o células tumorales). Es, por tanto, un sistema de cuyo funcionamiento e integridad dependerá la supervivencia de todo el organismo.

El sistema inmunitario debe reaccionar, de forma específica, contra una gran variedad de posibles agentes externos, llamados genéricamente *antígenos*. Está perfectamente capacitado para tener diversidad en la respuesta inmunológica ya que puede producir el número variado de anticuerpos diferentes que sea preciso. Además, el sistema inmunitario tiene memoria, de tal forma que puede reconocer fácil y rápidamente, en una segunda exposición, a un antígeno contra el cual ya había generado anteriormente una respuesta.

Debido a su importancia, se encuentra muy bien conservado en la escala evolutiva. El sistema inmunitario de los seres humanos es muy similar al que se halla en otros organismos inferiores en la escala filogenética, como los insectos (p. ej., la mosca del vinagre) o el resto de mamíferos (p. ej., los ratones de laboratorio). Por esta razón, ambos modelos animales son muy útiles para el estudio de las enfermedades del sistema inmunitario humano.

■ ¿QUÉ OCURRE SI SE PRODUCE UNA ALTERACIÓN EN EL SISTEMA INMUNITARIO?

En condiciones normales, el sistema inmunitario está vigilante para permitir nuestra supervivencia en un medio natural hostil, con presencia de virus, bacterias, hongos y parásitos. Sin embargo, en ocasiones, hay alteraciones congénitas o adquiridas (por radiaciones, medicamentos, etc.) que pueden modificar su normal funcionamiento, y producir enfermedades. Entre ellas se encuentran las *inmunodeficiencias*, cuando el sistema inmunitario no cumple con su función de protección y se produce un aumento del número o de la gravedad de las infecciones. En otras ocasiones, el sis-

tema inmunitario falla en el reconocimiento de las células propias, considerándolas extrañas y reaccionando contra ellas, dando lugar a las llamadas enfermedades *autoinmunes*, como, por ejemplo, las enfermedades reumatólogicas como el lupus o la artritis reumatoide.

En las personas sanas, los mecanismos de defensa del sistema inmunitario identifican y reaccionan contra las sustancias extrañas no peligrosas (polen, alimento, medicamento, etc.) sin causar ningún daño en el propio organismo. Sin embargo, en las personas alérgicas, el sistema inmunitario reacciona agresivamente contra ellas y, como consecuencia de esta acción, se dañan los tejidos propios, lo que causa las enfermedades de hipersensibilidad. Estas enfermedades pueden ser ocasionadas tanto por los anticuerpos como por las células del sistema inmunitario. Como consecuencia de la reacción anómala y exagerada, las enfermedades alérgicas pueden producir síntomas en cualquier órgano del cuerpo, aunque sean más frecuentes los problemas respiratorios, digestivos o de la piel, debido a que estas son las zonas de mayor contacto con los agentes externos. Por ejemplo, el polen que se inhala, el alimento que se come o se bebe, o el contacto con pendientes de bisutería que contienen níquel.

■ ¿QUÉ ES UN ANTÍGENO Y QUÉ ES UN ALÉRGENO?

Cualquier molécula capaz de ser reconocida como extraña y que haga reaccionar al sistema inmunitario se denomina antígeno. Habitualmente, la reacción que se produce es de tolerancia al antígeno y se origina una respuesta inmunológica natural que no produce ningún síntoma. Por el contrario, un alérgeno es un antígeno capaz de provocar una enfermedad alérgica.

Los alérgenos se caracterizan por dos hechos: por ser sustancias no peligrosas para las personas no alérgicas, y por tener la propiedad de inducir la producción de anticuerpos de una clase especial, las inmunoglobulinas E (IgE). Prácticamente, cualquier sustancia puede ser un alérgeno: sustancias que se encuentran en suspensión en el aire y se respiran (polen, ácaros, epitelios de animales), alimentos, medicamentos, etc. Unas son muy frecuentes, pero en ocasiones puede llegar a ser muy difícil su identificación.

■ ¿QUÉ SON LOS ANTICUERPOS?

Los anticuerpos son proteínas que circulan por la sangre producidas por el sistema inmunitario, en concreto por los linfocitos B convertidos en células plasmá-

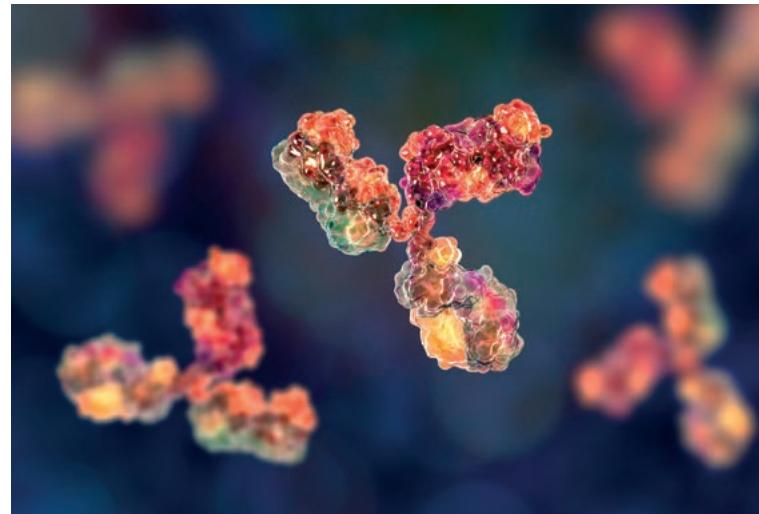


Figura 2. Molécula de inmunoglobulina

ticas. Son moléculas de una millonésima de milímetro de tamaño. Los anticuerpos también son denominados inmunoglobulinas y se abrevian con las letras "Ig". Desde el punto de vista estructural, tienen forma de Y griega (figura 2).

Hay cinco familias de inmunoglobulinas que se denominan con letras: G, A, M, D y E, dependiendo del tipo de cadena proteica que las formen (IgG: γ -gamma; IgA: α -alfa; IgM: μ -mi o mu; IgD: δ -delta; IgE: ϵ -épsilon).

Los anticuerpos son generados por el sistema inmunitario como una respuesta de defensa contra todas las sustancias que contactan y son extrañas al organismo. El sistema inmunitario dispone de un repertorio de inmunoglobulinas capaces de interaccionar con un ilimitado número de moléculas diferentes. Se calcula que existen más de 10^{10} clones de linfocitos B de especificidad distinta, que tienen capacidad, incluso, de formar anticuerpos capaces de reconocer compuestos sintéticos que son inexistentes en la naturaleza.

Si estas sustancias externas son reconocidas por el sistema inmunitario como no perjudiciales, resultan toleradas y se producen anticuerpos del tipo IgG. Por ejemplo, se generan anticuerpos IgG frente a los pólenes que son inhalados por las personas sanas. Por el contrario, en las personas alérgicas lo que se producen son anticuerpos del tipo IgE.

■ ¿QUÉ ES LA INMUNOGLOBULINA E? ¿PARA QUÉ SIRVE?

La inmunoglobulina E (IgE), de las cinco clases de inmunoglobulinas, es la menos abundante en la sangre. A pesar de ello, resulta ser el anticuerpo más impor-

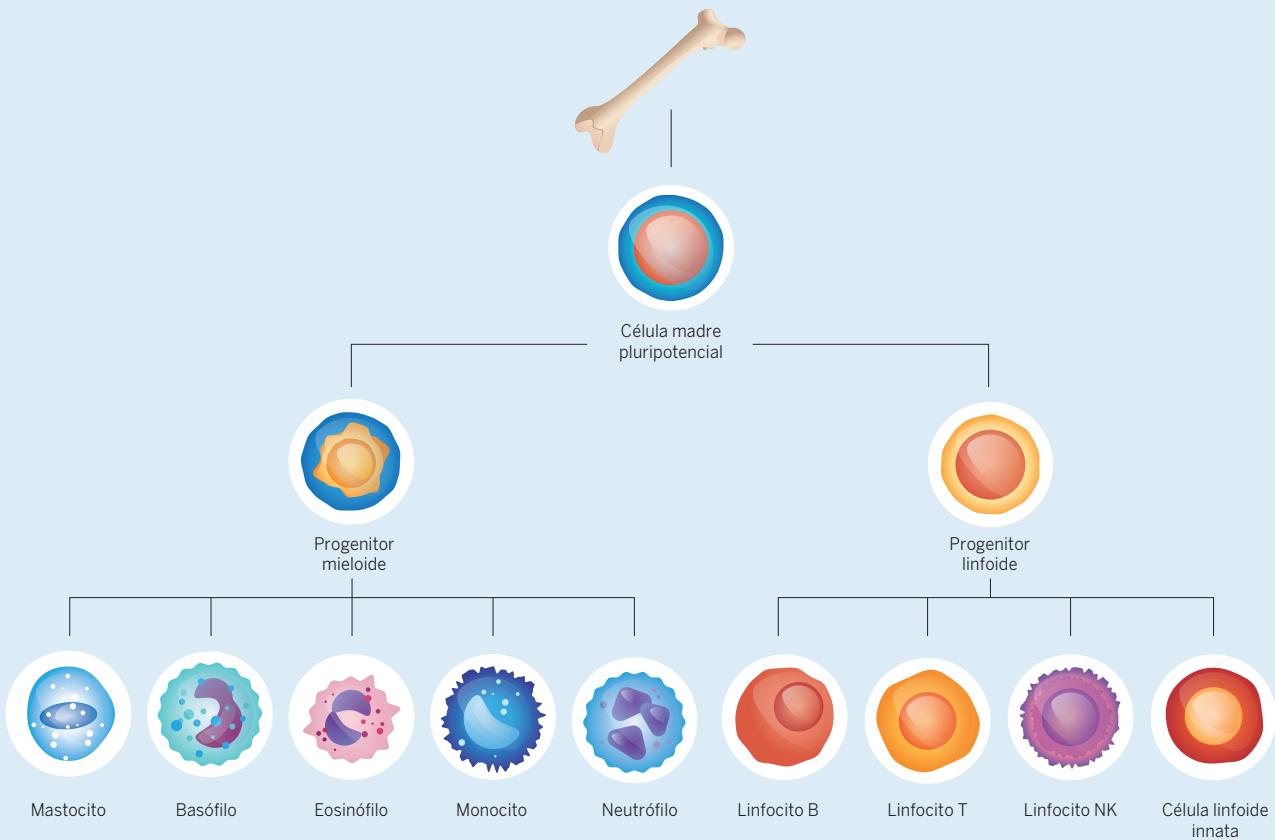


Figura 3. Origen de las células del sistema inmunitario en la médula ósea

tante en las enfermedades alérgicas y en las enfermedades producidas por parásitos, y su concentración se eleva notablemente en la sangre circulante cuando se desarrollan enfermedades alérgicas o parasitarias.

La IgE posee la capacidad de activar determinadas células (mastocitos, basófilos, eosinófilos) que liberan de su interior productos muy tóxicos, capaces de eliminar a los parásitos. En el caso de los enfermos alérgicos, también se activa este mecanismo de liberación de las mismas sustancias tóxicas por estas células, al exponerse a un alérgeno, produciéndose, a consecuencia de ello, daños en el organismo y los síntomas de la enfermedad alérgica.

■ ¿QUÉ CÉLULAS PERTENECEN AL SISTEMA INMUNITARIO?

Las células del sistema inmunitario se originan a partir de la médula ósea de los huesos, desde donde se diferencian, a partir de las células madre hematopoyéticas pluripotenciales, en dos grandes familias: mieloide (monocitos y granulocitos) y linfóide (linfocitos y

células linfoides innatas) (figura 3). La mayoría de estas células circulan en la sangre, donde globalmente se les denomina leucocitos o glóbulos blancos.

■ ¿QUÉ SON LOS MASTOCITOS?

Los mastocitos son células grandes (20-30 µm de diámetro) y poseen numerosos gránulos en su interior, repletos de diferentes sustancias capaces de producir inflamación, principalmente la histamina (figura 4). En la tabla 1, el lector hallará un listado resumido de estos productos y de las acciones que ejercen una vez liberados.

Los mastocitos no circulan por la sangre, sino que se localizan bajo la superficie de los epitelios y de las mucosas, estando ampliamente distribuidos en el aparato respiratorio, la piel y el aparato digestivo. Pueden hallarse en concentraciones de 10.000 a 20.000 células/mm³.

Se caracterizan por su capacidad de poder fijar moléculas de IgE en el exterior de su membrana celular. Pueden llegar a tener alrededor de 500.000 receptores por cada célula.

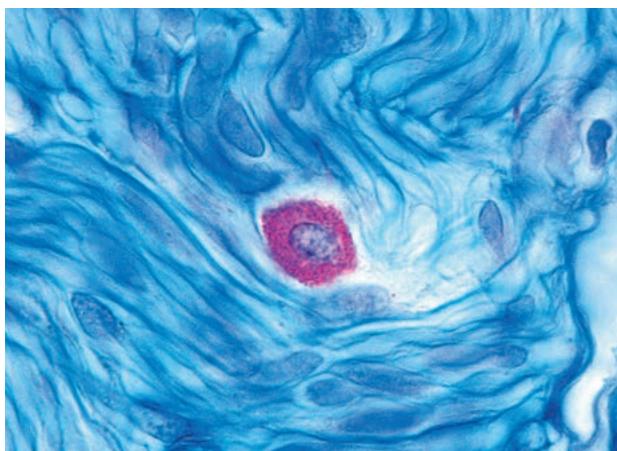


Figura 4. Mastocito

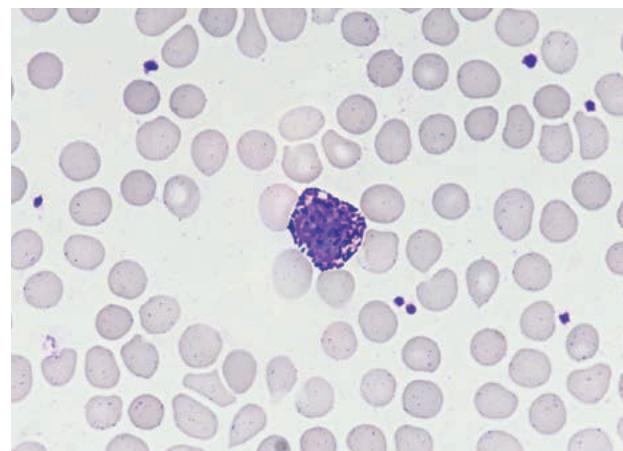


Figura 5. Basófilo humano circulante

■ ¿QUÉ SON LOS BASÓFILOS?

Los basófilos son un tipo de leucocitos circulantes de pequeño tamaño (10 µm de diámetro) que se tiñen con colorantes básicos. Representan el 0,1-2 % de todos los leucocitos presentes en la sangre (figura 5).

Al igual que los mastocitos, tienen receptores en su superficie para unir la IgE y también poseen gránulos en su interior repletos de sustancias reactivas que son mediadores químicos de la respuesta inflamatoria (tabla 1).

■ ¿QUÉ SON LOS EOSINÓFILOS?

Los eosinófilos son otro tipo de leucocitos circulantes, de 10-12 µm de diámetro (figura 6). Se denominan así porque se tiñen con un colorante llamado eosina. En condiciones normales, representan alrededor del 5 % de los glóbulos blancos, sin embargo su concentración en sangre se eleva en las enfermedades alérgicas. Por ejemplo, durante la época de polinización, es muy común poder detectar en sangre periférica, con un análisis rutinario (hemograma), un número elevado

Tabla 1. Productos liberados de los mastocitos y de los basófilos

	Mastocitos	Basófilos	Efecto biológico
Beta-glucuronidasa	No	Sí	Digestión enzimática de glucurónidos
Captesina	Sí	Sí	Digestión enzimática de proteínas
Carboxipeptidasas	Sí	No	Digestión enzimática de proteínas
Condroitín sulfato	Sí	Sí	Anticoagulación, efecto anticomplemento
Elastasa	No	Sí	Digestión enzimática de elastina
Factor activador de plaquetas	Sí	Sí	Agregación de plaquetas, vasodilatación, aumento de la permeabilidad, broncoconstricción
Factores quimiotácticos de eosinófilos	Sí	Sí	Atracción de eosinófilos
Heparina	Sí	Sí	Anticoagulación, efecto anticomplemento
Hidrolasas ácidas	Sí	No	Digestión enzimática de moléculas complejas
Histamina	Sí	Sí	Vasodilatación, aumento de la permeabilidad vascular, picor, broncoconstricción, secreción de moco
Leucotrienos	Sí	Sí	Atracción de diferentes células, aumento de la permeabilidad vascular, broncoconstricción, secreción de moco
Proteasas neutras	Sí	Sí	Degradación del fibrinógeno, digestión enzimática del colágeno
Triptasa	Sí	No	Digestión enzimática del colágeno, degradación de neuropéptidos broncodilatadores

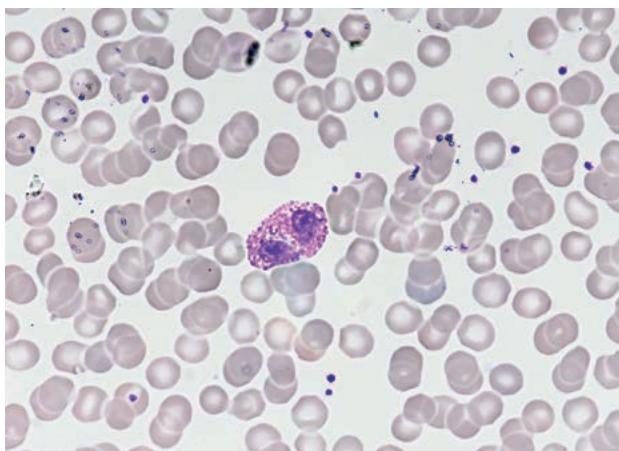


Figura 6. Eosinófilo

de eosinófilos circulantes en los pacientes alérgicos al polen. En su interior, poseen unos gránulos que contienen sustancias que, cuando se liberan, son muy tóxicas para las células de alrededor y que desempeñan una función importante en la perpetuación del proceso inflamatorio (tabla 2). Este mecanismo de defensa es muy eficaz frente a los parásitos, sin embargo, es nocivo en el caso de las reacciones alérgicas.

■ ¿QUÉ SON LOS LINFOCITOS?

Los linfocitos son las células protagonistas del sistema inmunitario. Son los leucocitos de menor tamaño, alrededor de 9 µm de diámetro. Se encuentran tanto alojados en los tejidos linfoideos como circulando por la sangre (figura 7). Hay varios tipos de linfocitos, principalmente: los linfocitos B, llamados así porque es en el bazo donde se desarrollan, y los linfocitos T, que lo hacen en el timo. Ambos tienen funciones de reconocimiento y de defensa contra las enfermedades infecciosas producidas por las bacterias y los virus, respectivamente. Así, los linfocitos B se transforman en células plasmáticas y son los encargados de la producción de los anticuerpos, y los linfocitos T se especializan en la secreción de interleucinas.

Existen varios subgrupos de linfocitos, dependiendo de la función que realicen, y son necesarios para el desarrollo de las reacciones alérgicas. Los linfocitos B producen la IgE y los linfocitos T, dependiendo del subgrupo implicado, participan en enfermedades como el eczema alérgico de contacto (linfocitos Th1) o colaboran con los linfocitos B para producir IgE y eosinófilos (linfocitos Th2). Existe un tercer tipo de linfocitos T, muy importante, que es el de los reguladores del sistema inmunitario (linfocitos T reguladores). Estos linfocitos

Tabla 2. Productos contenidos en el interior de los gránulos de los eosinófilos

Moléculas	Función
Hidrolasas	Digestión enzimática de diferentes moléculas
Lisofosfolipasas	Digestión enzimática de fosfolípidos de membrana
Neurotoxinas	Digestión enzimática del ácido ribonucleico (ARN)
Proteína básica principal	Toxicidad para hongos y parásitos
Proteína catiónica	Toxicidad para hongos, parásitos y bacterias

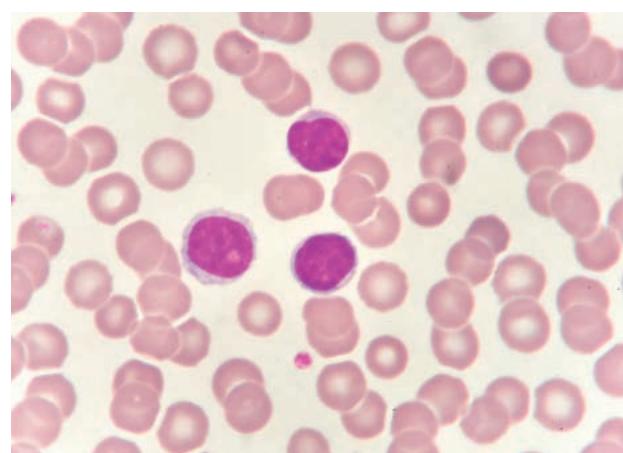


Figura 7. Linfocitos

amplifican o suprimen la respuesta inmunológica, para que esta se produzca de una forma organizada y armónica. En otras enfermedades, como en las inmunodeficiencias, su cantidad o su actividad están disminuidas.

■ ¿QUÉ SON LAS INTERLEUCINAS?

También llamadas, citocinas o citoquinas. Son unas moléculas que circulan en la sangre y actúan como mensajeros, comunicando unas células con otras, para estimular o inhibir sus funciones. Son producidas por numerosos tipos celulares (linfocitos, células dendríticas, macrófagos, leucocitos neutrófilos, células endoteliales, células epiteliales y células musculares). Son las responsables de la regulación de la respuesta inmunológica general, y de la alérgica, en particular.

Las interleucinas se nombran con un número precedido de la abreviatura "IL" (interleucina 4, IL-4) o por

Tabla 3. Características y efectos de las interleucinas más importantes

Interleucina	Célula productora	Funciones
IL-1	• Monocitos • Células endoteliales • Células epiteliales • Fibroblastos	• Activación de linfocitos T • Síntesis de prostaglandinas • Proliferación y diferenciación de linfocitos B • Síntesis de factores de crecimiento celular y de IL-4
IL-2	• Linfocitos T	• Proliferación y diferenciación de linfocitos T • Activación de linfocitos NK • Proliferación de linfocitos B y síntesis de inmunoglobulinas • Activación de linfocitos T citotóxicos • Estímulo para fagocitos
IL-3	• Linfocitos T • Células epiteliales • Mastocitos	• Hematopoyesis de células mieloides
IL-4	• Linfocitos Th2 • Mastocitos y basófilos • Linfocitos B	• Diferenciación de linfocitos T a Th2 • Crecimiento y diferenciación de linfocitos B • Inducción de síntesis de IgE • Estímulo de endotelio y fibroblastos
IL-5	• Linfocitos Th2 • Fibroblastos • Células endoteliales	• Crecimiento y diferenciación de eosinófilos • Atracción y activación de eosinófilos • Proliferación de linfocitos B • Estímulo de secreción de IgA
IL-6	• Linfocitos T • Fibroblastos • Células endoteliales	• Desarrollo de plaquetas • Diferenciación de linfocitos B a células plasmáticas • Síntesis hepática de proteínas de fase aguda
IL-9	• Linfocitos Th2	• Estímulo de mastocitos • Crecimiento de linfocitos T
IL-10	• Linfocitos T reguladores • Linfocitos B • Macrófagos • Células dendríticas • Células epiteliales	• Inhibición de la presentación del antígeno por los macrófagos • Activación de linfocitos B • Inhibición de interleucinas proinflamatorias
IL-11	• Fibroblastos • Médula ósea	• Activación de la hematopoyesis • Síntesis de proteínas • Estimulación de los fibroblastos y de la fibrosis
IL-12	• Linfocitos B • Macrófagos • Células dendríticas	• Estimulación de los linfocitos Th1 • Inducción de la síntesis de IFN-γ
IL-13	• Linfocitos Th2 • Mastocitos • Basófilos	• Estimulación de producción de IgE • Crecimiento y diferenciación de linfocitos B • Inhibición de interleucinas proinflamatorias
IL-18	• Fagocitos	• Aumento de la síntesis de IFN-γ
IFN-γ	• Linfocitos Th1	• Inhibición de los linfocitos Th2 • Activación de macrófagos • Efecto antivírico y antitumoral

su función seguida de un carácter griego (interferón gamma, IFN-γ). Se han identificado un gran número de interleucinas (tabla 3). Todas ellas son cruciales para el desarrollo de los linfocitos y específicas del tipo de respuesta que se produce. Así, en la rinitis o el asma bronquial alérgica, se origina una alteración en el equilibrio existente entre los linfocitos Th1 y Th2, a favor de

los Th2, y se produce un incremento de IL-4, IL-5 e IL-13, que va a favorecer el desarrollo de la respuesta alérgica. Por el contrario, los linfocitos Th1 producen IFN-γ que neutraliza la respuesta de la IL-4 y de los linfocitos Th2. Finalmente, los linfocitos T reguladores, para ejercer su papel de organizador de la respuesta inmunológica, producen IL-10.

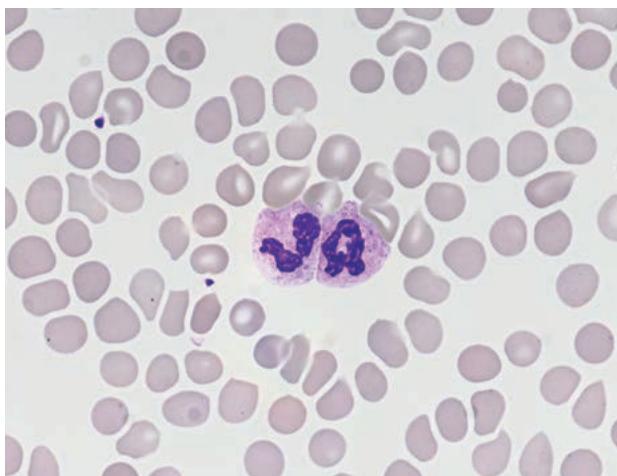


Figura 8. Neutrófilo

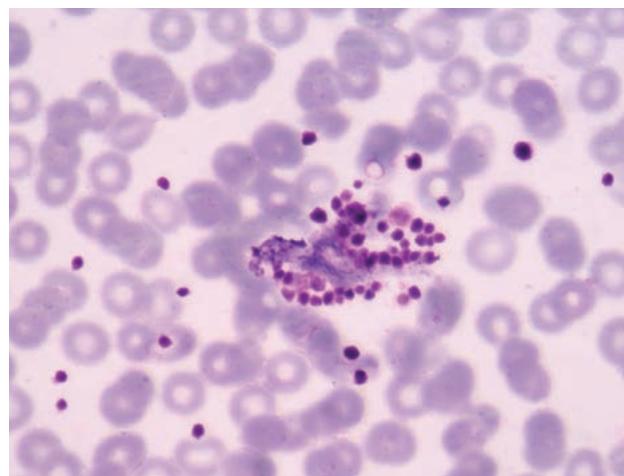


Figura 9. Aglutinación de plaquetas

■ ¿QUÉ OTRAS CÉLULAS SON IMPORTANTES EN LAS REACCIONES ALÉRGICAS?

Las células presentadoras de antígeno tienen como función captar, procesar y presentar los antígenos en la superficie de su membrana para que sean ahí reconocidos por los linfocitos T. Este es el primer paso de una respuesta inmunológica específica. Son células presentadoras de antígenos: las células dendríticas, los macrófagos y los linfocitos B.

Los neutrófilos son los glóbulos blancos más abundante en la sangre (60-70 % de todos los leucocitos) (figura 8). Se denominan así porque no se tiñen ni con colorantes básicos ni ácidos, aunque también se les denomina polimorfonucleares por la forma irregular y arriñonada de su núcleo. Desempeñan una función muy activa en la defensa contra las bacterias produciendo varios tipos de sustancias con actividad enzimática, cuya liberación también provoca daños en los tejidos e inflamación.

Las plaquetas son pequeños fragmentos celulares, de 2-3 µm de diámetro, que circulan por la sangre (figura 9). Desempeñan un papel fundamental en la formación de coágulos en las hemorragias. También son importantes en la regulación del sistema inmunitario al liberar mediadores que participan en las reacciones alérgicas.

■ ¿QUÉ ES Y PARA QUÉ SIRVE EL SISTEMA DEL COMPLEMENTO?

El sistema del complemento es un conjunto de moléculas que circulan por la sangre y participan en

reacciones encadenadas para potenciar la respuesta inflamatoria y facilitar la defensa natural del organismo frente a microorganismos. Está constituido por más de treinta sustancias diferentes, muy relacionadas entre sí, que se activan por diferentes estímulos. Algunas de estas proteínas son capaces de unirse a la membrana de los microorganismos invasores y activar un mecanismo directo para su destrucción.

En ocasiones, tiene lugar un desajuste en la regulación del sistema del complemento y se produce una activación incontrolada sin necesidad, lo que da lugar a episodios de edema (hinchazón) en cualquier localización del cuerpo, como ocurre en el angioedema hereditario.

■ ¿QUÉ SUSTANCIAS SE PRODUCEN EN LAS REACCIONES ALÉRGICAS?

Las sustancias liberadas de las células que intervienen en las reacciones alérgicas son las responsables últimas de los síntomas que sufre el paciente. Cuando se produce una liberación masiva de estas sustancias, denominadas globalmente *mediadores de la reacción inflamatoria aguda*, predominan dos efectos principalmente: la dilatación de los vasos sanguíneos y la contracción de los músculos bronquiales. En circunstancias normales, estas mismas moléculas contribuyen al desarrollo de una reacción defensiva antiinflamatoria rápida y eficaz. Se han identificado varios cientos de moléculas que participan en estas reacciones, aunque los avances en inmunología, bioquímica y biología molecular están permitiendo identificar continuamente nuevos tipos celulares y mediadores que

añaden complejidad a los mecanismos involucrados conocidos.

La *histamina* es uno de los principales mediadores de la inflamación alérgica tanto por su abundancia como por su actividad proinflamatoria (figura 10). Se encuentra en los gránulos de mastocitos ($5\text{ }\mu\text{g}/10^6$ células) y de los basófilos ($1\text{ }\mu\text{g}/10^6$ células). La liberación de la histamina produce: picor cutáneo, por estimulación de los nervios sensitivos; dilatación y aumento de la permeabilidad de los vasos sanguíneos, lo que produce calor y enrojecimiento de la piel y de las mucosas, y salida de líquido intravascular hacia los tejidos de alrededor, con lo que se origina hinchazón (edema). También es responsable de la contracción de la musculatura de los bronquios. Por los síntomas que produce la histamina, los antihistamínicos son los fármacos más empleados en el tratamiento de las enfermedades alérgicas. Sin embargo, la histamina es absolutamente indispensable para el normal funcionamiento del organismo. Es una molécula que actúa en nuestro cuerpo como hormona y como neurotransmisor, para regular diferentes funciones biológicas, como el ritmo biológico del sueño, el control del apetito y de la digestión, y el calibre de los vasos sanguíneos.

La *triptasa* es una molécula producida por los mastocitos que se libera durante las reacciones alérgicas y en respuesta a otros estímulos activadores de estas células. Sin embargo, su función y su mecanismo de acción molecular no se conocen, aunque se sabe que participa en la regulación de la coagulación. La triptasa se utiliza como marcador de la participación de los mastocitos en la anafilaxia y en la mastocitosis.

■ ¿CÓMO FUNCIONA EL SISTEMA INMUNITARIO EN EL INDIVIDUO SANO?

El sistema inmunitario se encuentra permanentemente vigilante y activo. De no existir un sistema defensivo adecuado, la vida se extinguiría en unos pocos días, ya que, segundo a segundo, nuestro organismo sufre constantes agresiones desde el exterior y desde el interior. Al mismo tiempo que se genera una respuesta de tipo defensivo contra las sustancias extrañas, el sistema inmunitario desarrolla una respuesta inmunológica, llamada *tolerancia*, para reconocer al propio organismo o a sustancias externas no peligrosas. Por lo tanto, está continuamente reconociendo moléculas, contra las cuales desarrolla una tolerancia o una respuesta agresiva. En ambos casos, se activan dos los componentes principales de la respuesta inmunológica: la formación de anticuerpos específicos contra la molécula con la que ha entrado en contacto; o bien,

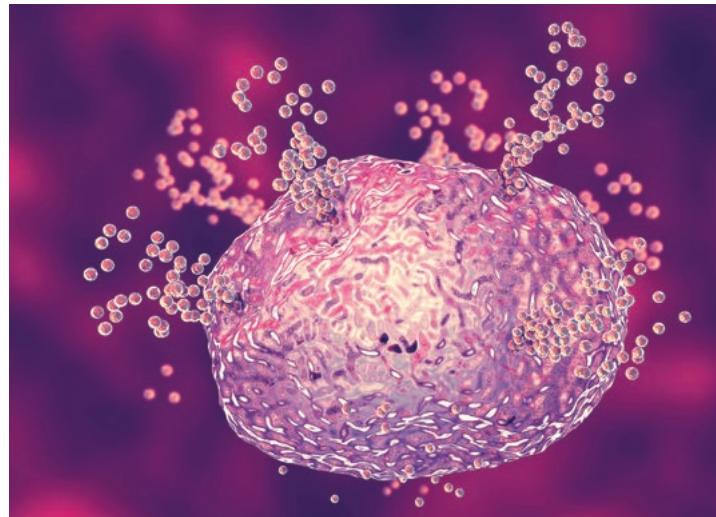


Figura 10. Ilustración que representa un mastocito liberando histamina durante la reacción alérgica

la producción de linfocitos que reconocen específicamente dichas moléculas. A modo de ejemplo, cuando se bebe leche de vaca, la mayoría de las personas no sufren ningún problema porque su sistema inmunitario ha desarrollado tolerancia a este alimento, reconociendo sus proteínas con linfocitos específicos reguladores y anticuerpos del tipo IgG. Por el contrario, si el organismo es atacado por una bacteria, un virus o un parásito, el sistema inmunitario reaccionará activando linfocitos específicos para combatirlo y secretando elevadas cantidades de interleucinas y de anticuerpos específicos para combatirlos.

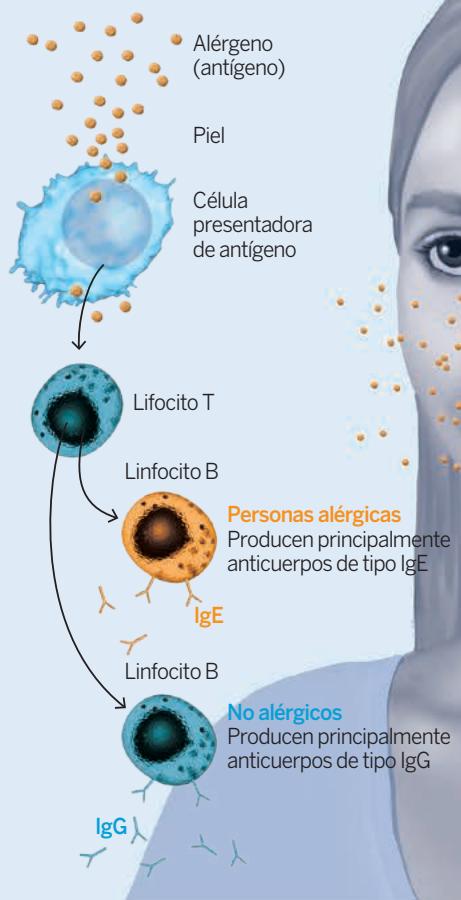
■ ¿CÓMO SE PRODUCEN LAS REACCIONES ALÉRGICAS?

La reacción alérgica es una respuesta inmunológica aberrante, no necesaria, que es perjudicial frente a sustancias que no deberían suponer ninguna amenaza para el organismo. Para que se produzca una reacción alérgica, necesitamos dos etapas que ocurren en períodos de tiempo diferentes. La primera, es la sensibilización del paciente al alérgeno (fase de sensibilización) que precede en días, semanas, meses o incluso años, a la aparición de los síntomas. Durante este período se sintetizan anticuerpos IgE y se generan linfocitos específicos para el alérgeno. La segunda etapa es la manifestación de la enfermedad alérgica, y ocurre en un siguiente contacto con el alérgeno. En ella se desencadena la reacción alérgica, dando lugar a la liberación de mediadores de la inflamación y a los síntomas (v. infografía).

Mecanismo de la reacción alérgica

1. SENSIBILIZACIÓN

En los primeros contactos con los alérgenos, se empiezan a formar linfocitos que producen anticuerpos.



2. REACCIÓN ALÉRGICA

Las moléculas de IgE se unen a la superficie de mastocitos y basófilos. Cuando hay muchas acumuladas, el contacto con el alérgeno dispara la reacción.

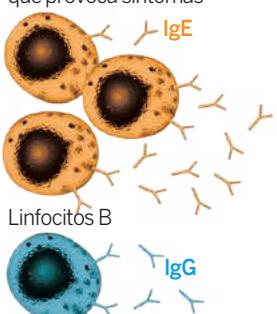


Infografía: Fundamentum

3. DESENSIBILIZACIÓN

Las vacunas consisten en la administración repetida de pequeñas cantidades de alérgeno para que el sistema inmunitario modifique su respuesta

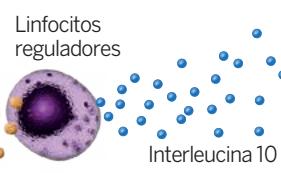
Persona alérgica
Mucho producción de IgE, que provoca síntomas



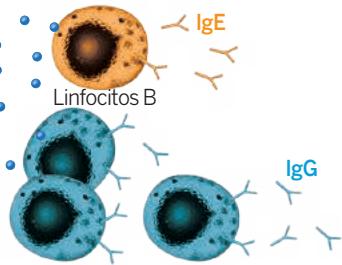
Vacunación
Se expone al paciente al alérgeno con frecuencia



Regulación
Los linfocitos reguladores modifican la actividad de los linfocitos B



Paciente desensibilizado
Se reduce la cantidad de IgE, por lo que los síntomas de la alergia desaparecen



Infografía. Mecanismo de la reacción alérgica

Las reacciones alérgicas más frecuentes son las mediadas por la IgE y se denominan *reacciones de hipersensibilidad inmediatas* (figura 11). Cuando un alérgeno, por ejemplo un polen, se pone en contacto con una barrera natural (piel o mucosas) es captado por las células presentadoras de antígeno, digerido en su interior y descompuesto en pequeñas moléculas que son llevadas a la superficie celular y expuestas a los receptores de los linfocitos T. Estos últimos interactúan con los linfocitos B, los cuales producen IgE específica frente a ese polen concreto. Algunas moléculas de IgE permanecerán en la circulación, mientras que otras se fijarán a la superficie de las células que tengan receptores para ellas, como los mastocitos y los basófilos. Durante este proceso, denominado sensibilización (ya que el individuo se hace sensible a ese alérgeno, el polen en el caso del ejemplo), el paciente no siente nada, ni experimenta ningún síntoma de alergia. Este es el punto de inflexión, a partir

del cual el individuo puede desarrollar la enfermedad alérgica y determina algo fundamental, que será la norma en todas las enfermedades de causa alérgica, la imposibilidad de presentar síntomas en una primera exposición o contacto. Por ejemplo, un individuo que ingiere por primera vez un alimento o toma un medicamento no podrá presentar síntomas alérgicos tras su ingestión la primera vez. A partir del primer contacto con el sistema inmunitario pueden ocurrir dos situaciones: seguirá tolerando ese alimento o medicamento sin problemas (tolerancia); o, por el contrario, a partir de esa primera, segunda, tercera o "x" exposición, se habrá sensibilizado y manifestará síntomas alérgicos en futuras ingestas (alergia).

Siguiendo con el ejemplo del polen, en una segunda fase de exposición al mismo, el polen interacciona con los anticuerpos IgE específicos que ya habían sido secretados, y que se encuentran unidos a la superficie de los mastocitos y basófilos. Es entonces, al contactar

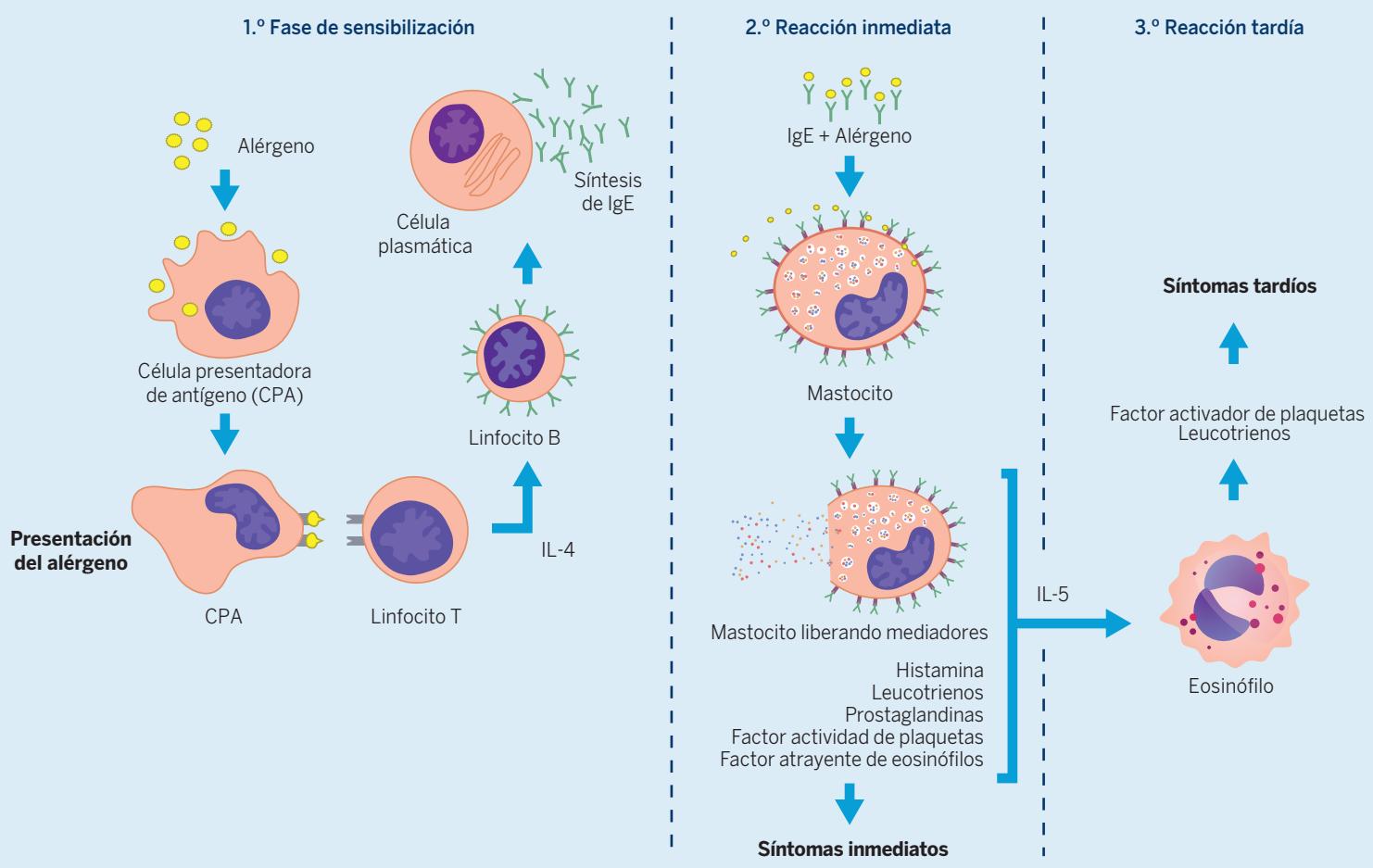


Figura 11. Mecanismo de la reacción alérgica de hipersensibilidad inmediata mediada por IgE

el alérgeno (polen) y el anticuerpo (IgE específica frente al polen), cuando se produce una señal intracelular que permite que estas células liberen el contenido de sus gránulos, repletos de histamina y otras sustancias con potente actividad inflamatoria (tabla 1). Todo esto ocurre a los 15-20 minutos de inhalar el polen, al cual el individuo está sensibilizado y empezará a notar los síntomas típicos de la alergia naso ocular y/o respiratoria (picor de nariz y ojos, estornudos, lagrimeo, obstrucción nasal, secreciones acuosas por la nariz, tos, opresión torácica, dificultad respiratoria) producidos por la acción de la histamina y de las demás sustancias liberadas. Transcurridas 4-6 horas después de esta reacción inflamatoria, se va a producir otra reagudización de los síntomas, sin la presencia del polen. Esta ocurre debido a las propiedades fisicoquímicas de varios productos que se liberaron inicialmente junto con la histamina, cuya función es atraer células al lugar donde se produce la inflamación, principalmente leucocitos, que liberarán el contenido tóxico de sus gránulos en la conjuntiva, la mucosa de la nariz y/o de las vías respiratorias, perpetuándose los síntomas de la conjuntivitis, rinitis y/o asma bronquial.

Además de este tipo de respuesta alérgica, se han descrito otras tres formas de reaccionar entre el sistema inmunitario y los antígenos, dependiendo del tipo de células y de inmunoglobulinas que participen en la respuesta: a) Reacción de tipo II (mediada por anticuerpos no IgE), b) Reacción de tipo III (mediada por inmuno complejos de antígeno + anticuerpo), y c) Reacción de tipo IV o hipersensibilidad retardada (mediada por células).

■ ¿QUÉ ES LA HIPERSENSIBILIDAD RETARDADA?

A diferencia de la reacción alérgica mediada por la IgE, que se desencadena rápidamente (a los 15'-20') tras exponerse a un alérgeno, y por ello se denomina reacción de hipersensibilidad inmediata, existe otro tipo de reacción del sistema inmunitario denominada de

tipo IV o de hipersensibilidad retardada. En este tipo de reacción, su desarrollo requiere más de 24 horas tras la exposición al antígeno. En ella, están únicamente implicados mecanismos de inmunidad celular (linfocitos T). La sensibilización se produce tras la penetración del antígeno, generalmente a través de un contacto con la piel, que es capturado por las células presentadoras de antígeno y presentado a los linfocitos T en los ganglios regionales. Los antígenos presentados activan estos linfocitos locales y se inicia la secreción de interleucinas produciéndose un fenómeno inflamatorio local, causando un daño celular y las manifestaciones clínicas típicas de este tipo de reacción, como es el eccema en la piel por alergia a los materiales de bisutería. También, en este caso, se trata de una desviación de la respuesta inmunitaria ordinaria, de carácter defensivo contra las bacterias y los hongos. Sin embargo, al absorberse sustancias no peligrosas, como por ejemplo el níquel, en los pacientes alérgicos se originan unos complejos, contra los cuales se desencadena una reacción alérgica y un daño local, el eccema de contacto alérgico.

■ BIBLIOGRAFÍA

- CALVIELLI, A. C., F. S. Y. YOSHIKAWA, A. J. PIETROBON, y M. N. SATO. «Role of histamine in modulating the immune response and inflammation». *Mediators Inflamm*, 2018 (2018): 9524075.
- CHAPLIN, D. D. «Overview of the immune response». *J Allergy Clin Immunol*, 125 (2 Suppl 2), (2010): S3-23.
- El sistema inmunitario humano. <https://youtu.be/mjnjo-hkL3nk> (Fecha de consulta: febrero de 2021.)
- Explicación básica sobre el mecanismo de producción de las reacciones alérgicas. Laboratorios ALK: <https://youtu.be/O47vPi9FRxk> (Fecha de consulta: febrero de 2021.)
- PÉREZ PIMENTO, A. J. *Fundamentos de Alergia e Inmunología Clínica*. Madrid: Editorial McGraw-Hill/Interamericana de España, 2020.
- SIMON, H. U. S. YOUSEFI, N. GERMIC, I. C. ARNOLD, A. HACZKU, A. V. KARAUOV, et al. «The cellular functions of eosinophils: Collegium Internationale Allergologicum (CIA) Update 2020». *Int Arch Allergy Immunol*, 181 (2020): 11-23.

CAPÍTULO 5

Agentes responsables de las enfermedades alérgicas

Dra. M.^a Luisa Baeza Ochoa de Ocáriz

Médico especialista en Alergología e Inmunología Clínica. Jefe de Sección del Servicio de Alergia y tutora de residentes de Alergología del Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid

RESUMEN

- Las sustancias que causan alergia se llaman alérgenos. Suelen ser proteínas o glicoproteínas (moléculas compuestas por una proteína e hidratos de carbono).
- El subcomité de WHO/IUIS Allergen Nomenclature creó en 1984 un sistema formal de nomenclatura de los alérgenos, que desde entonces es de utilización universal.
- Dentro del extenso número de familias de las proteínas, solo unas 130 producen alergia. Nuestro organismo reconoce en ellas una estructura formada por un grupo de pequeñas unidades, los aminoácidos, espacialmente próximos entre sí, que llamamos epítopos.
- La razón por las que una proteína o glicoproteína se convierte en alérgeno no está totalmente aclarada, pero el reconocimiento como una proteína extraña, el tamaño, la solubilidad y la estabilidad de las moléculas son factores determinantes.
- La exposición a los alérgenos se produce a través de la piel y de las mucosas respiratoria y gastrointestinal. Además pueden ser inyectados, como las picaduras de las avispas. Los alérgenos transportados por el aire más frecuentes son los pólenes y hongos en el exterior, y los ácaros, hongos, animales e insectos (cucarachas) en el interior de los edificios. Los alérgenos por vía digestiva son los alimentos y los medicamentos.
- Modificando alérgenos, hiperalérgenos, utilizando pequeños fragmentos, los pépticos, o creando proteínas de fusión y así mismo transportando los alérgenos encapsulados en micropartículas, podemos optimizar los tratamientos con las vacunas.
- Los alérgenos recombinantes son alérgenos que se fabrican artificialmente introduciendo material genético en organismos unicelulares, haciéndoles fabricar la proteína que se busca. Esto ha sido un avance determinante en el estudio de la alergología y en el futuro de la medicina personalizada.

■ ¿A QUÉ SE HACE ALÉRGICA UNA PERSONA? ¿QUÉ SON LOS ALÉRGENOS?

Las personas pueden hacerse alérgicas a muchas de las cosas que nos rodean, pero un requisito importante es que su organismo lo reconozca como una molécula extraña (que no forme parte de su cuerpo). Las sustancias, por otra parte inocuas, que causan alergia se

llaman alérgenos. Ejemplos de alérgenos son las proteínas de los pólenes, los ácaros, animales, alimentos, veneno de insectos, etc.

Los alérgenos deben ser capaces de estimular el sistema inmunitario para que genere unos anticuerpos especiales (IgE). Una vez que se han formado estos anticuerpos, el alérgeno, en un nuevo contacto con el organismo, se unirá a ellos y ambos iniciarán una

enérgica reacción alérgica orquestada por células y moléculas del sistema inmunitario. Por lo tanto, una sustancia es un alérgeno en tanto sea capaz de crear una respuesta del sistema inmunitario en el hombre contra él.

El contacto del organismo con los alérgenos puede ser por vía inhalatoria, como los pólenes; por vía digestiva, en el caso de los alimentos; por vía cutánea, como es el contacto con los guantes de látex; por inyección, como la picadura de las avispas, etc. La respuesta del organismo a un alérgeno es compleja y está influida por múltiples factores, como la susceptibilidad propia de la persona a ser alérgica (la genética), el ambiente que le rodea y las características propias de la sustancia (el alérgeno).

■ ¿QUE MOLÉCULAS PUEDEN SER ALÉRGENOS?

Los alérgenos suelen ser proteínas, a menudo glicoproteínas (moléculas compuestas por una proteína y uno o varios hidratos de carbono), o lipoproteínas (proteínas que transportan los lípidos o grasas). Excepcionalmente algunos hidratos de carbono (azúcares), por sí mismos, pueden también generar anticuerpos y provocar reacciones alérgicas.

Los alérgenos deben ser relativamente grandes para poder provocar alergia. Pero, en ocasiones, algunas moléculas pequeñas también lo hacen: se llaman *haptenos*, y es el caso de numerosos medicamentos. Para que eso sea posible, los haptenos necesitan unirse a alguna proteína que les sirva de transporte y de embajadora ante el sistema inmunitario. Los haptenos sin ayuda de una proteína trasportadora no podrán, por sí solos, inducir una respuesta alérgica.

■ ¿CÓMO DENOMINAMOS CIENTÍFICAMENTE A LOS ALÉRGENOS? LA NOMENCLATURA DE LOS ALÉRGENOS

La Organización Mundial de la Salud (WHO) y la Unión Internacional de Sociedades Inmunológicas (IUIS) tienen un subcomité de nomenclatura de los alérgenos, que fue fundado en 1984 para establecer un sistema de nomenclatura formal para dar un nombre científico a los alérgenos: *WHO/IUIS Allergen Nomenclature Sub-committee*. Este subcomité está compuesto por expertos en la caracterización de los alérgenos, de su estructura, función, biología molecular y bioinformática. Para que una proteína sea declarada como alérgeno, debe demostrar su capacidad alergénica al menos

en 5 pacientes y en el 5 % de la población estudiada, idealmente con un cribado de 50 pacientes.

La nomenclatura se basa en un sistema lineal que se aplica a todos los alérgenos, con el "género" (las primeras 3 letras) y la "especie" (la primera letra) en latín y un número arábigo que representa la cronología en la que se ha purificado este alérgeno. La mayoría de los alérgenos mayores de ácaros, proteínas animales, pólenes, insectos y alimentos están ya clonados (se conoce su composición). Por ejemplo, el alérgeno que se identificó primero en el gato, *Felidicus domesticus*, se denomina Fel d 1; el segundo, del polen del plátano de sombra, *Platanus acerifolia*, Pla a 2; el tercero, del bacalao, *Gadus morhua*, Gad m 3.

Existen también variantes de los alérgenos, los isoalérgenos, que son proteínas de una misma especie con propiedades inmunológicas y/o moleculares similares pero que tienen una pequeña diferencia. A estas variantes se les añaden unos números adicionales en la nomenclatura. Por ejemplo, Fel d 1.0101, es un isoalérgeno del Fel d 1 del gato.

Actualmente existen más de 130 moléculas alergénicas disponibles comercialmente, para hacer estudios en enfermedades alérgicas, provenientes de 50 fuentes alergénicas. Con el análisis de estas proteínas, se seleccionan alérgenos "diana" para su uso en procedimientos diagnósticos y terapéuticos.

El WHO/IUIS Allergen Nomenclature Sub-committee mantiene una base de datos de los alérgenos que están oficialmente aceptados: www.allergen.org.

■ ¿CÓMO RECONOCE EL ORGANISMO LOS ALÉRGENOS?

Las proteínas están formadas por unas unidades pequeñas: los aminoácidos. El organismo reconoce los alérgenos a través de sus anticuerpos especiales llamados IgE. Cada anticuerpo está dirigido exclusivamente a un alérgeno (es específico de él), y de él solo reconoce un reducido grupo de aminoácidos. Estos grupos de aminoácidos, críticos en la unión de alérgeno-anticuerpo, se llaman epítopos o determinantes antigenicos.

El epítopo puede estar constituido por aminoácidos consecutivos y, aunque la proteína se altere por alguna razón, podrá seguir produciendo alergia. Los alérgenos que poseen este tipo de determinantes, llamados epítulos lineales, se consideran muy estables y suelen causar reacciones de gravedad (algunos alérgenos del cacahuete, la leche y el huevo). Por otro lado, existe otro tipo de epítulos formados por aminoácidos que no son consecutivos y que están en zonas diferentes

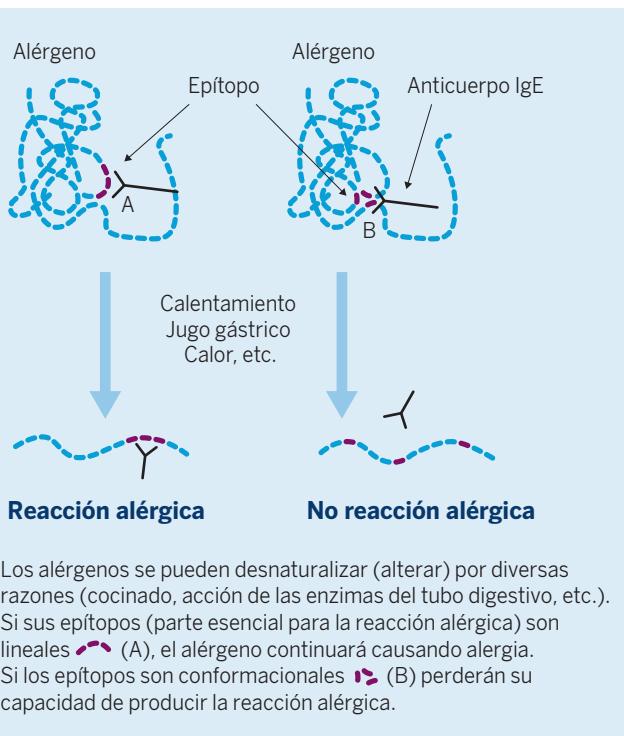


Figura 1. Epítotos lineales y conformacionales

de la molécula. Pero como las proteínas suelen estar plegadas, estos se encuentran muy próximos unos a otros y forman un conjunto. En este caso, los epítotos se llaman *conformacionales* porque tienen que ver con la forma en que la proteína está configurada espacialmente. Cualquier situación que modifique la forma (el plegamiento de la proteína), como el calor del cocinado o la acidez con que se encuentra el alimento al llegar al estómago, le restará su capacidad de producir la reacción alérgica. Estos son epítotos más lábiles que los anteriores y forman parte de alérgenos débiles (figura 1). Algunos de estos alérgenos los contienen diversas frutas y verduras. Por eso, en ocasiones, la fruta produce reacciones si se ingiere fresca, y sin embargo, es posible que se tolere en compota.

En general, cada alimento está compuesto de muchas proteínas diferentes (además de las grasas y azúcares), pero solo unas pocas contienen epítotos y, por tanto, son capaces de causar alergia (son alergénicas).

■ ¿POR QUÉ UNAS MOLÉCULAS PRODUCEN ALERGIA Y OTRAS NO?

Desde hace mucho tiempo los científicos se hacen esta misma pregunta y desgraciadamente continúa

sin estar totalmente aclarada. Las características que hacen que una molécula se convierta en un alérgeno no están totalmente definidas. Pero no todas las proteínas tienen la capacidad de causar alergia.

En primer lugar, cuanto más diferentes son las moléculas de nuestro organismo, más capaces son de provocar alergia. En segundo lugar, las moléculas que contengan mayor cantidad de epítotos tendrán más probabilidades de causar reacciones. El tamaño y la solubilidad son importantes, especialmente para los alérgenos aéreos (aeroalérgenos) que acceden al organismo a través de las vías respiratorias. En general, deben ser proteínas de 10-60 kilodaltons y ser solubles en agua, pues así se facilita su liberación en la mucosa respiratoria. Las moléculas aerotransportadas tienen origen diverso (polen, esporas, heces de los ácaros) y su tamaño determina el tiempo de permanencia en el aire y, por tanto, el grado de exposición del individuo. Las partículas de menor tamaño (5-10 μm de diámetro) permanecen en suspensión por tiempos más prolongados que las partículas mayores (10-40 μm), las cuales se sedimentan por acción de la gravedad. En el caso de los alimentos, la capacidad de resistir altas temperaturas y la digestión del jugo gástrico, es decir su estabilidad, así como su cantidad dentro del alimento, les ayudan a incrementar su potencia alergénica.

Finalmente, la similitud de una proteína con otra que desencadena alergia también la hace mejor candidata para ser alergénica. Las técnicas de biología molecular revelan que los alérgenos lo componen solo un grupo reducido de familias de proteínas. Únicamente el 5 % de las 3.012 familias de proteínas, clasificadas sobre la base de la estructura, son alergénicas. Sin embargo, este pequeño grupo de proteínas tienen una gran variabilidad estructural y funcional entre ellas.

Aunque están aún por definir todos los requisitos que debe cumplir la proteína para ser alergénica, el conocimiento, cada vez mayor, de cada uno de estos aspectos de los alérgenos hace que, a veces, se pueda aventurar el riesgo de una molécula de causar alergia.

■ ¿QUÉ OTROS FACTORES AYUDAN A LAS MOLÉCULAS PARA SER ALÉRGENOS?

No únicamente las propiedades físicas y químicas de los alérgenos influyen en su capacidad para provocar alergia; la duración de la exposición al alérgeno también es importante. Los alérgenos de interior, como los de los ácaros o los de animales domésticos, se inhalan durante muchas horas al día y eso favorece la sensibilización y el desarrollo de alergia. Algunos están relacionados con el trabajo, y se desarrollan debido a su exposición

durante muchas horas al día. La concentración, esto es, la cantidad de moléculas suspendidas en el aire, es asimismo un factor de mucha relevancia. No obstante, en ocasiones ocurren cosas paradójicas. Si la concentración de los alérgenos es muy baja, no serán capaces de provocar una respuesta inmunitaria en el organismo; pero a su vez, si las concentraciones son excesivamente altas, pueden provocar un estado contrario a la alergia que se llama *tolerancia* y pierden su capacidad de sensibilizar al individuo.

La forma de exposición al alérgeno es también relevante. Por ejemplo la exposición de forma intermitente (medicamentos periódicos, pólenes) favorece la respuesta alérgica y la zona donde se desarrolla la exposición al alérgenos también. La contaminación de las zonas urbanas y las emisiones gaseosas de los coches son factores que actúan como adyuvantes (facilitadores) de la sensibilización (producción de los anticuerpos IgE). Se ha podido comprobar que las moléculas despedidas por los coches de diésel transportan a los alérgenos y los hacen más potentes. En las zonas rurales, la prevalencia de alergia es menor y dentro de las zonas rurales, menor en familias que viven en las granjas. Se ha podido demostrar como factores protectores, el contacto con ganado, con aves de corral o la ingesta de leche no pasteurizada. Además, se ha constatado que en familias numerosas hay un descenso de las enfermedades alérgicas. Esto se ha interpretado como la posibilidad de influencia del contacto con compuestos bacterianos o sus derivados, hecho que podría enseñar al sistema inmunitario a reducir la sensibilización a los alérgenos. Existe un período en la infancia temprana e incluso durante el embarazo en la que estos factores protectores son especialmente relevantes.

■ ¿CÓMO ENTRAMOS EN CONTACTO CON LOS ALÉRGENOS?

Para desarrollar la enfermedad alérgica se necesita, como es natural, una exposición al alérgeno. El tipo de exposición puede ser muy diverso. La piel, la mucosas respiratorias, gastrointestinal, genital o de las glándulas mamarias son las barreras del cuerpo al contacto frente a las moléculas del ambiente. Si los alérgenos están en el aire, como el polen, entrarán a través de la nariz o la boca al pulmón, produciendo una rinitis o un asma. Si entran en contacto con la mucosa del ojo, provocarán una inflamación e irritación local; es decir, una conjuntivitis. Los alérgenos también pueden ser ingeridos, como es el caso de los alimentos. De este modo, contactarán con la mucosa de la boca, pudiendo provocar síntomas como el picor labial o en la cavidad bucal. Si llegan al estómago,

se mezclarán con el jugo gástrico y, si no son destruidos por el ácido (característico de los epítitos lineales), pueden ocasionar una inflamación en la mucosa estomacal (dolor, náuseas y/o vómitos) o del intestino (diarrea); o bien ser absorbidos, pasando a la circulación sanguínea y propiciando síntomas a distancia que pueden ser graves, como la urticaria, el asma, la caída de la tensión arterial y/o el mareo. Una tercera vía de contacto con el alérgeno puede darse a través de la piel (alergia de contacto). Un ejemplo de ello es la alergia al látex. Los propios pólenes en ocasiones provocan síntomas cutáneos como el enrojecimiento de la piel y los habones al depositarse sobre esta. Finalmente, los alérgenos también pueden ser inyectados, como es el caso de las picaduras de los insectos o de algunos medicamentos.

■ ¿CÓMO NOS PROTEGEMOS DE LOS ALÉRGENOS?

El alérgeno actúa de forma diferente dependiendo de la vía de entrada a nuestro organismo. Inicialmente, conecta con nuestras *barreras naturales*. Estas son la piel o las mucosas. Las barreras están encargadas de protegernos de las agresiones del exterior y su misión consiste en mantener el medio interno a salvo; mantienen las partículas extrañas fuera del organismo. Por tanto, actúan como obstáculos físicos. En segundo lugar, debajo de estas barreras naturales (las mucosas y la piel) se encuentran diferentes células del sistema inmunitario, estandartes de la defensa del organismo, que al reconocer las moléculas extrañas las destruyen y las rechazan. La integridad de estas barreras y el tipo de las células del sistema inmunitario que se encuentren cercanas a la puerta de entrada serán muy importantes para que puedan generar o no los anticuerpos frente a los alérgenos que lleguen y, en definitiva, logren provocar la reacción alérgica. Las barreras naturales (la piel, la mucosa oral, la mucosa nasal, etc.) son diferentes entre sí. Por eso las proteínas que se inhalan deben cumplir unos requisitos diferentes a, por ejemplo, las que son ingeridas para llegar a convertirse en alérgenos.

■ ¿CUÁLES SON LOS ALÉRGENOS MÁS COMUNES?

Las sustancias que pueden provocar reacciones alérgicas (figura 2) se pueden clasificar de muchas maneras. Una de ellas es la forma de acceso al organismo. Los alérgenos que tienen en común una puerta de entrada tienen muchos otros aspectos en común (tabla 1).

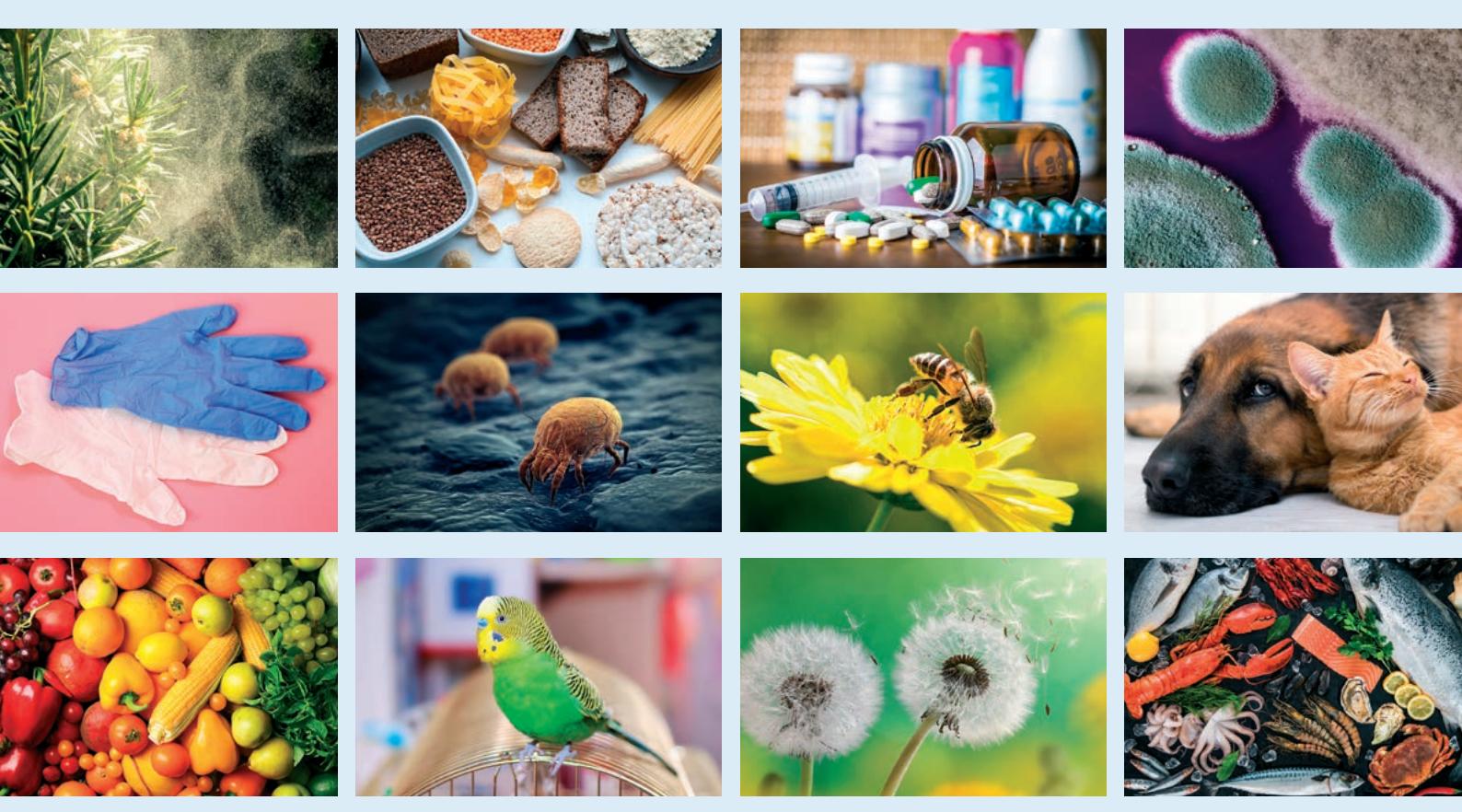


Figura 2. Diversas fuentes alergénicas de nuestro entorno

■ ¿CUÁLES SON LOS ALÉRGENOS INHALADOS? LOS AEROALÉRGENOS

Son aquellos que son transportados por el aire y, por tanto, se inhalan. Este tipo de alérgenos, fundamentalmente pólenes y ácaros, es el que con más frecuencia produce alergia. En este grupo, se pueden distinguir los alérgenos de interior (dentro de las casas) y los del exterior. Los alérgenos de interior habitualmente producen síntomas crónicos a lo largo de todo el año y, sin embargo, los de exterior son con más frecuencia estacionales.

- Los pólenes son alérgenos de exterior. Son gametofitos masculinos vivos de plantas de tamaño grande (gimnospermas y angiospermas). Son anemófilos (transportados por el viento) y, en épocas determinadas (invierno o primavera-verano), se concentran en el aire. Es raro que las plantas cuya polinización se efectúa a través de los insectos causen alergia. Las plantas alergénicas se agrupan de la siguiente manera: árboles, hierbas y malezas. Los pólenes

recorren, en ocasiones, varios kilómetros por el aire. Es una alergia estacional, solo aparece en determinadas épocas del año, que corresponden a las de polinización de las plantas.

- *Los ácaros del polvo doméstico.* Alérgenos de interior. Son insectos arácnidos, microscópicos, de unos 0,33 mm de largo, que viven a nuestro alrededor y se encuentran en el polvo doméstico, y sus heces son los productos más alergénicos. Se desarrollan mejor en zonas costeras y se encuentran mayoritariamente en colchones, ropa de la cama, almohadas, muebles, moquetas y tapicerías.
- *Los hongos.* También se los denomina *mohos*. Alérgenos de interior y de exterior. Crecen en ambientes húmedos y cálidos, y mejor en la penumbra. En zonas mal drenadas donde se acumula la humedad, en el exterior, y en baños y sótanos con humedades o goteras, en el interior.
- *Las mascotas.* Los alérgenos de origen animal proceden en su mayoría de animales domésticos y son alérgenos de interior. Las moléculas alergénicas provienen de la saliva, la orina, el pelo, las plumas y las

Tabla 1. Fuentes de los principales causantes de la alergia: los alérgenos

Alérgenos inhalados (transportados por el aire)	
Del exterior	
Pólenes	Arboles (olivo, arizónica, plátano de sombra...)
	Malezas (herba de San Juan, pies de ganso, manzanilla)
	Hierbas (gramíneas: ballico, hierba timotea, festuca)
Hongos	<i>Alternaria</i>
	<i>Cladosporum</i>
Del interior	
Ácaros	Domésticos
	De almacenamiento
Hongos	<i>Alternaria</i>
Mascotas	Perro
	Gato
Insectos	Cucarachas
	Polillas
Alérgenos ingeridos: alimentos	
Vegetales	Frutas
	Legumbres
	Hortalizas
	Frutos secos
	Cereales
Animales	Leche y derivados
	Huevos
	Pescados
	Mariscos
	Carne de vacuno y aviar
Parásitos	<i>Anisakis simplex</i> (pescados)
Alérgenos injectados: insectos	
Himenópteros	Ápidos (abejas y abejorros)
	Véspulas (avispa común, de chaqueta amarilla, avispón)
Otros	Garrapatas
Alérgenos por contacto	Látex
	Cosméticos
Otros	
Medicamentos	Antibióticos
	Antiinflamatorios
Parásitos	<i>Echicoccus granulosus</i> (perros)

escamas. Las partículas proteicas son transportadas por el aire e impregnán los muebles y los tejidos (ropa, cortinas, etc.) del entorno doméstico. Además de gatos y perros, producen alergia los conejos, hámsteres, pájaros y ratones y se han desarrollado sensibilizaciones curiosas como jerbos, hurones, chinillas, iguanas, etc.

- Los insectos. Otros animales pequeños, como las cucarachas, también se pueden encontrar en el entorno doméstico y ser causantes de enfermedades alérgicas. Los mosquitos y las polillas se han asociado a la alergia en algunas regiones. Se ha descrito, asimismo, alergia a los escarabajos y las moscas.

■ ¿A QUE ALÉRGENOS NOS ENFRENTAMOS POR VÍA DIGESTIVA? LOS ALIMENTOS

Los alimentos o trofoalérgenos provocan reacciones alérgicas. Cualquier alimento puede comportarse como un alérgeno, pero su frecuencia depende, en gran medida, de los hábitos alimenticios de cada región y de la edad del paciente. Así, en España, los alimentos que más habitualmente causan alergia en los niños son la leche, los huevos y el pescado. Sin embargo, en los adultos es frecuente la alergia a las frutas y las verduras, los frutos secos y los mariscos. Es importante saber que alimentos muy diferentes pueden contener alérgenos muy similares y por ello producir alergia por la misma causa. Es importante también no olvidar que con los alimentos pueden ingerirse diversos aditivos, conservantes y colorantes, tanto naturales como sintéticos, que pueden ser los responsables de la reacción.

En general, las moléculas alergénicas de los alimentos sufren muchas alteraciones antes de ser absorbidas en el tubo digestivo. Durante su manufactura y preparación pueden alterarse al ser cocinadas (calentadas y mezcladas con otros productos); posteriormente, al llegar a la boca, sufren la acción de la saliva por sus enzimas, y, en el estómago, la de los jugos gástricos (acidez y enzimas). Por ello, en general, las moléculas de los alimentos que provocan alergia suelen hallarse en grandes concentraciones en el alimento y ser muy resistentes (habitualmente tienen epítopos *lineales*). Algunos alimentos, aunque son alergénicos, no resisten estas agresiones y solo producen síntomas leves y transitorios en la boca (picor, enrojecimiento). Al llegar al estómago son destruidos y pierden su potencial alergénico. Estos son los que contienen, a diferencia de los anteriores, epítopos *conformacionales* (figura 1).

Se considera también de origen alimenticio la alergia a los parásitos que contaminan los alimentos, como es la alergia a la larva del *Anisakis simplex* del pescado.

■ ¿QUÉ ALÉRGENOS SE INYECTAN EN EL ORGANISMO? LAS PICADURAS DE INSECTOS

La alergia a las picaduras de los insectos constituye un problema importante, pues causa fallecimientos en personas sanas. Son probablemente responsables de algunas muertes repentina e inexplicadas. El alérgeno, contenido en el veneno, lo inyecta el insecto a través de la piel, burlando así una de las barreras clave de protección del organismo. Las moléculas alergénicas se depositan directamente en las capas profundas, y allí tienen acceso directo e inmediato al sistema inmunitario, por lo que las reacciones pueden ser muy rápidas. Las picaduras suelen provenir de insectos sociales y la mayoría son himenópteros. Existen dos familias importantes: los véspidos y los ápidos. Los véspidos (avispa de chaqueta amarilla, el avispa y la avispa común) anidan en la tierra y fácilmente se remueven durante actividades agrícolas o de jardinería; también son atraídos por la comida y merodean en zonas de picnic, especialmente en verano y otoño. La segunda familia la constituyen los ápidos, que incluyen a las abejas y a los abejorros; estos suelen ser pacíficos y solo pican cuando son molestados. Las personas pueden ser alérgicas a una o a varias especies, por lo que la identificación del insecto es capital para poder establecer un diagnóstico e indicar correctamente el tratamiento. Se dan, además, otras vías provocadoras de alergia (inhalada, de contacto), que en general no son tan graves.

Otros insectos de interés en alergología son las garrapatas de las palomas. Las palomas, frecuentes en las grandes ciudades, se posan en los tejados de los áticos. Allí desprenden sus garrapatas y estas, generalmente por la noche, atacan a los inquilinos de la casa (figura 3). A veces, es difícil identificarlas como causa de las reacciones alérgicas, ya que se esconden bien y pasan muchas veces desapercibidas.

En contraste con los insectos que pican, los mordedores, como los mosquitos y tábanos, rara vez provocan reacciones alérgicas graves. Finalmente, también se han descrito reacciones a la mosca amarilla y a los chinches besadores.

■ ¿LOS MEDICAMENTOS PUEDEN SER TAMBIÉN ALÉRGENOS?

Sí. Todos los medicamentos pueden provocar reacciones alérgicas. Por ello es importante que solo se administren cuando estén indicados y, siempre, por prescripción médica. Se deben evitar los tratamientos innecesarios. En general, los medicamentos son dife-



Figura 3. Garrapatas encontradas en la pared de un ático de un paciente alérgico a las picaduras

rentes a los demás alérgenos. Las moléculas, habitualmente, no son proteicas y son muy pequeñas (haptenos). Por ello, para producir las reacciones alérgicas deben, previamente, unirse a proteínas transportadoras en el organismo. Los medicamentos orales se reconocen y se procesan de forma diferente a los que son inyectados, pero al tratarse de moléculas pequeñas suelen absorberse intactas. Los que con más frecuencia producen alergia son ligeramente diferentes en los distintos países porque, como los alimentos, suelen corresponder con los más utilizados. En España, los más habituales son los antibióticos, especialmente los derivados de la penicilina, y los antiinflamatorios, como el ibuprofeno.

■ ¿QUÉ SON ALÉRGENOS MAYORES Y MENORES?

Los alérgenos mayores son aquellos que inducen la formación de IgE contra él en más del 50 % de los pacientes alérgicos a esa fuente. Por ejemplo, el Fel d 1 del gato lo reconoce un 80 % de los pacientes. Por el contrario, los alérgenos menores son aquellos que los reconoce menos del 50 % de los pacientes. Este es el caso de Can f 2 del perro, que lo reconocen solo el 25-33 % de los pacientes alérgicos al perro. Se ha sugerido dar el nombre de alérgenos intermedios a los que están presentes en el 50 % de los individuos.

Sin embargo, el hecho de que sean alérgenos mayores o menores no significa que los primeros sean más potentes. Hay alérgenos menores que producen reacciones alérgicas muy graves.

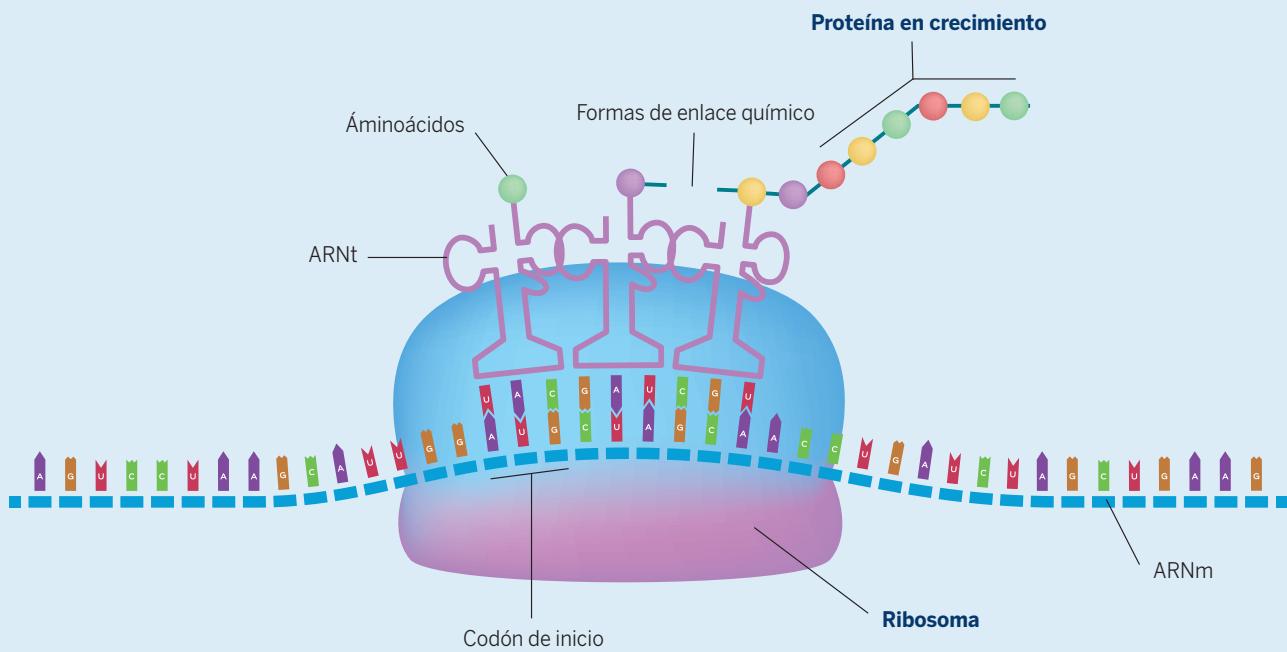


Figura 4. Ribosoma fabricando proteínas

■ ¿QUÉ SON LOS ALÉRGENOS RECOMBINANTES?

Cuando queremos fabricar reactivos para estudiar la alergia en los pacientes, utilizamos extractos naturales, donde están los alérgenos. Esto consiste en recoger un material que los contiene (p. ej., las heces de los ácaros, los pólenes del ambiente, los alimentos, etc.), solubilizarlos, homogenizarlos y esterilizarlos, y fabricar con ello un extracto al que llamamos "extracto alergénico", que se puede utilizar para hacer las pruebas cutáneas y las pruebas en sangre o bien para las vacunas. Sin embargo, en estos extractos habrá algunas proteínas que son alergénicas y muchas otras que no lo son. Y, a lo mejor, habrá algunos alérgenos suficientemente concentrados para que nos valgan para el estudio y otros alérgenos que quizás estén en una cantidad insuficiente. Si somos capaces de purificar cada uno de los alérgenos del extracto, evitaríamos muchos de estos problemas. Los alérgenos purificados de una fuente alergénica los llamamos alérgenos purificados "nativos". Sin embargo, esto es tremadamente costoso en tiempo y en dinero.

Por ello se ha ideado una forma de fabricar alérgenos purificados en grandes cantidades a través de ingeniería genética, biotecnología, y a estos alérgenos se les llama "alérgenos recombinantes". Con ellos se tiene la oportunidad de mejorar el diagnóstico y qui-

zás el tratamiento y también se puede llevar a cabo un "estudio por componentes" (con alérgenos purificados), que consiste en averiguar, dentro de una fuente alergénica, como pueden ser los ácaros, cuáles de sus proteínas son las que están causando la alergia.

Prácticamente todos los alérgenos descritos ya han sido clonados, secuenciados y producidos. La técnica consiste en introducir una secuencia de ADN (material genético) que es el responsable que fabricar el alérgeno que deseamos, en un organismo unicelular, que puede ser una bacteria (*Escherichia coli*), o una levadura (*Pichia pastoris*), o células de insecto infectadas con Baculovirus, células de mamífero (COS-1) o sistemas vegetales (hojas de tabaco). Después se pone el organismo a fabricar la proteína (figura 4), que posteriormente se purificará mediante técnicas mucho más sencillas y eficientes que los alérgenos nativos. Su producción es ilimitada.

Pero estos alérgenos recombinantes también tienen sus limitaciones. Al ser fabricados en otras células que no son las originales, pueden no ser idénticos a la molécula nativa. Es posible que no se unan a los azúcares que tienen asociados en su estado natural, y que les condicione muchas veces su conformación, perdiendo alguno de sus epítopos.

Todavía hoy en día estos alérgenos recombinantes no se pueden utilizar en pruebas *in vivo* (pruebas cutáneas) y tampoco en las vacunas. Son muy útiles,

sin embargo, en los estudios *in vitro*, es decir, en las pruebas en sangre. Aportan una información que en ocasiones va a condicionar el tratamiento que se aplicará posteriormente a los pacientes.

El Subcomité de Estandarización de Alérgenos de la WHO/IUIS creó un programa, llamado "Create", con la colaboración de la Unión Europea, para desarrollar estándares internacionales con alérgenos naturales y recombinantes con objeto de poder cuantificar y comparar los niveles de los alérgenos en cada extracto que se vaya fabricando, para asegurar que el extracto es correcto y útil para los propósitos en cuestión.

■ ¿QUÉ SON LOS HIPOALÉRGENOS?

Los *hipoalérgenos* son variantes de los alérgenos con menor capacidad de unirse la anticuerpo IgE, y que reducen su potencial alergénico y se pueden utilizar para producir vacunas alergénicas.

Otro material que se ha estudiado con el mismo propósito son los "péptidos," que son trozos de proteínas, (de los alérgenos) de unos 12-14 aminoácidos, que ven reducida capacidad de unión a la IgE, pero mantienen su potencial para interactuar con células del sistema inmunitario. También se estudian como posibles formas de vacunas en los pacientes alérgicos.

Otra estrategia que se está utilizando con los alérgenos es la creación de "proteínas de fusión". Consiste en unir el alérgeno a otra proteína que le ayude a tener una mejor disponibilidad para las células del sistema inmunitario y ser más eficientes en su propósito de curar al paciente alérgico.

Por último, se están realizando estudios con "alérgenos encapsulados en micropartículas" que trasportan al alérgeno y pueden redirigir la respuesta inmunitaria del individuo a un estado protector y no de alergia.

La identificación de nuevos alérgenos, su producción para los estudios y su modificación para tratamientos como las vacunas está en constante investigación, lo que demuestra que la alergología es una especialidad altamente dinámica y en continuo avance.

■ BIBLIOGRAFÍA

- CHAPMAN, M. D., A. POMÉS, H. BREITENEDER, y F. FERREIRA. «Nomenclature and structural biology of allergens». *J Allergy Clin Immunol*, 119 (2007): 414-20.
- KIDSHEALTH. http://kidshealth.org/parent/en_espanol/medicos/allergy_esp.html#. (Fecha de consulta: 16 de julio de 2020.)
- SOCIEDAD ESPAÑOLA DE ALERGOLOGÍA E INMUNOLOGÍA CLÍNICA. *Alergológica 2015. Factores epidemiológico, clínicos y socioeconómicos de la enfermedades alérgicas en España en 2014*. Madrid: Draft Editores, 2017.
- STEERING COMMITTEE AUTHORS AND REVIEW PANEL MEMBERS. «A WAO - ARIA - GA^{LEN} consensus document on molecular-based allergy diagnosis (PAMD@): Update 2020». *World Allergy Organ J*, 13 (2020): 100091.
- VILLALBA DÍAZ, M., D. BARBER HERNÁNDEZ, y A. POMÉS. «Alérgenos». En I. J. Dávila, I. Jáuregui, J. M. Olaguibel y J. M. Zubeldia, eds. *Tratado de alergología*. 2.^a ed. Madrid: Ergon, 2016, 131-150.
- WHO/IUIS ALLERGEN NOMENCLATURE SUB-COMMITTEE. <http://www.allergen.org/>. (Fecha de consulta: 16 de julio de 2020.)

CAPÍTULO 6

Los genes, el medio ambiente y la alergia

Dra. María Asunción García Sánchez

Profesora contratada doctora de la Facultad de Medicina de la Universidad de Salamanca

Dra. María Isidoro García

Jefe de Servicio de Análisis Clínicos-Bioquímica Clínica. Sección de Genética Molecular y Farmacogenética del Complejo Asistencial Universitario de Salamanca

Profesora asociada de Medicina Molecular de la Facultad de Medicina de la Universidad de Salamanca

Dr. Ignacio J. Dávila González

Médico especialista en Alergología. Jefe de Servicio de Alergología del Complejo Asistencial Universitario de Salamanca

Catedrático de la Universidad de Salamanca

RESUMEN

- Las enfermedades alérgicas presentan un claro componente hereditario que debe conjugarse con una serie de factores ambientales para que tales enfermedades se manifiesten.
- Los avances realizados en el campo de la genética de estas enfermedades han revelado la asociación de múltiples genes, cada uno de los cuales aporta un pequeño riesgo para desarrollar la enfermedad.
- Sobre esta base de predisposición, en la cual pueden desempeñar un papel las interacciones génicas, hay determinadas influencias ambientales, especialmente en momentos concretos, que pueden hacer que se desarrolle el fenotipo. A esto hay que añadirle factores epigenéticos capaces de influir sobre la expresión génica.
- Aunque se han producido importantes avances, queda todavía mucho camino por recorrer para que sea posible predecir no solo quiénes desarrollarán alergia, sino a quiénes habrá que exponer o no y a qué influencias ambientales, para evitar que se manifieste la enfermedad.
- Los avances tecnológicos de las ciencias ómicas y de computación ayudarán a entender las causas y mecanismos de las enfermedades alérgicas y permitirán el avance hacia una medicina personalizada.

■ ¿QUÉ ES UN GEN?

De acuerdo con el *Diccionario de la lengua española*, un gen es una «secuencia de ADN que constituye la unidad funcional para la transmisión de los caracteres hereditarios». Se trata de un neologismo acuñado a principios del siglo XX por el botánico danés Wilhelm

Ludwig Johannsen a partir del lexema -gen-o/-a, (-γενής en el griego científico): «que genera».

El ADN está compuesto por una sucesión de compuestos químicos nitrogenados, unidos a una pentosa (azúcar de cinco átomos de carbono, desoxirribosa en este caso) y a un grupo fosfato. Estas tres moléculas constituyen un nucleótido. El ADN está constituido



Se denomina herencia a la transmisión de los caracteres de un ser vivo a sus descendientes.

por millones de nucleótidos alineados en dos cadenas enfrentadas, unidas entre sí y dispuestas formando una doble hélice.

Un número determinado de nucleótidos compone un gen, y el conjunto de los genes de un organismo recibe el nombre de *genoma*. No toda la secuencia de nucleótidos forma parte de genes. Se calcula que el ser humano posee 3×10^9 pares de bases y solo alrededor de unos 80.000 genes. Se estima que el 95 % del ADN es no codificador, es decir, no da lugar a un producto concreto. Los genes son los responsables de las características propias de cada individuo y también de algunas enfermedades.

■ ¿CUÁL ES LA ESTRUCTURA DE LOS GENES Y QUÉ IMPORTANCIA TIENE EN SU FUNCIÓN?

Un gen es una secuencia de ADN que incorpora las instrucciones necesarias para la producción de otras moléculas como las proteínas. Al igual que una sinfonía, el ADN podría ser considerado la partitura que contiene la información para que se ejecute la melodía. El ADN está formado por los denominados nucleótidos, que se podrían comparar con las notas de la partitura. Dentro de los genes se pueden distinguir unas regiones que se expresan, denominadas exones; y unas regiones que no se expresan, denominadas intrones, que equivaldrían a los silencios de la partitura. Para sintetizar una proteína, el ADN se transcribe, es decir, da lugar a una molécula intermedia que se denomina ARN que, a su vez, tras una

serie de modificaciones da lugar a la proteína; se dice que se traduce en la proteína correspondiente. Los exones, en general, constituyen las secuencias informativas, pues indican cómo se sintetizará la proteína, tienen la información para codificar una región concreta de la proteína; por tanto, se mantienen en el ARN maduro. Por su parte, los intrones son secuencias de ADN no codificantes; es decir, no sintetizan ninguna parte de la proteína y, en consecuencia, no se expresan en el ARN maduro. No obstante, ello no significa que carezcan de importancia, como se pensó anteriormente, pues determinados cambios en las regiones intrónicas pueden influir en la proteína final. En la secuencia génica los intrones se alternan con los exones (figura 1). Los genes se localizan en los cromosomas.

■ ¿QUÉ ES UN CROMOSOMA?

El ADN está unido a unas proteínas denominadas *histonas*, y a otras proteínas denominadas *no histónicas*. Las histonas interaccionan de una forma determinada con el ADN, constituyendo una unidad denominada *nucleosoma*. Se puede considerar que cada nucleosoma es como una cuenta de rosario cuyo hilo son los filamentos de ADN. A partir de aquí se producen unos plegamientos a distintos niveles, originando enrollamientos complejos sobre un armazón proteico. El resultado final son pequeñas estructuras en forma de bastoncillos denominadas *cromosomas* y localizadas en el núcleo de la célula (figura 2).

El número de cromosomas de las células no sexuales de los individuos de una especie es siempre el mismo y se denomina número diploide o $2n$. Cada individuo recibe un cromosoma de su padre y otro de su madre; estos cromosomas son idénticos dos a dos (con la excepción de los cromosomas sexuales), y se denominan homólogos. El ser humano posee 46 cromosomas o 23 parejas, siendo cada uno de los cromosomas de la pareja heredado de uno de los progenitores. Estas parejas de cromosomas contienen los mismos genes, localizados en las mismas ubicaciones (denominadas *loci*); es decir, los organismos diploides cuentan con dos copias de cada gen, cada una ubicada en uno de los cromosomas homólogos.

■ ¿CÓMO SE HEREDAN LOS CARACTERES Y LAS ENFERMEDADES?

Se denomina herencia a la transmisión de los caracteres de un ser vivo a sus descendientes. Esta transmisión se realiza a través del material genético almac-

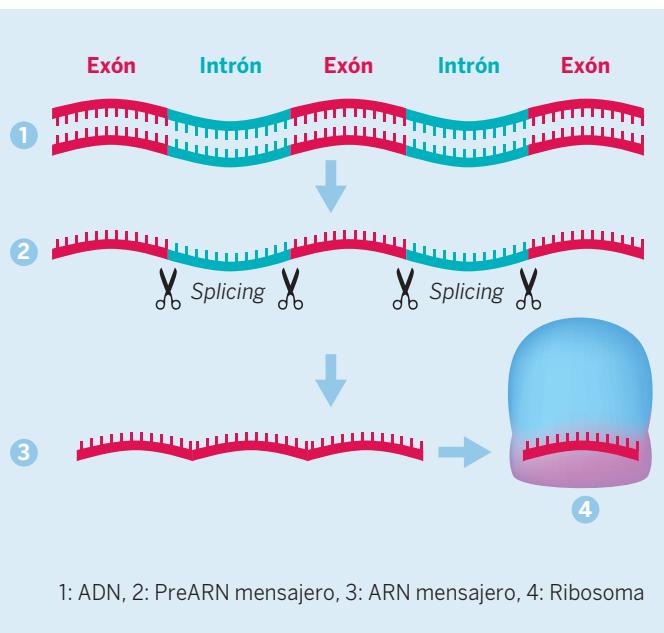


Figura 1. Representación esquemática de la formación del ARN mensajero a través de intrones y exones de un gen

nado en el núcleo celular y, en el caso de los organismos superiores con reproducción sexuada, el descendiente recibirá caracteres de ambos progenitores. Estos caracteres están contenidos en los genes. La herencia puede ser monogénica o poligénica.

■ ¿QUÉ ES LA HERENCIA MONOGÉNICA?

La herencia monogénica, denominada también mendeliana, está determinada por un único gen. Puede ser autosómica, si se localiza en cualquier cromosoma (denominado autosoma), excepto en los sexuales; o ligada al sexo, si el gen se localiza en los cromosomas sexuales, X e Y. Se denomina herencia autosómica dominante cuando el rasgo o la enfermedad se expresa, aunque solo exista una copia del gen, mientras que en el caso de la herencia autosómica recesiva son necesarias dos copias, una de origen paterno y otra de origen materno, para que se exprese el rasgo o la enfermedad. Un ejemplo de herencia autosómica dominante es la enfermedad de Huntington, un trastorno progresivo del sistema nervioso. Son ejemplos de herencia autosómica recesiva la fibrosis quística o la hemocromatosis hereditaria.

La herencia es un poco más complicada en el caso de los cromosomas sexuales; en este caso, los varones poseen dos cromosomas distintos, el X y el Y, mientras que las mujeres tienen dos cromosomas X. En el caso de la herencia dominante ligada al X, la expresión de la enfermedad o el rasgo se manifiestan tanto en las mujeres homocigotas (con dos copias del gen iguales) como en heterocigotas (con dos copias del gen distintas), pero no se hereda de padre a hijo, lo que la diferencia de la herencia autosómica dominante. En el caso de la herencia recesiva ligada al X, raramente se expresa en mujeres (a menos que sean homocigotas),

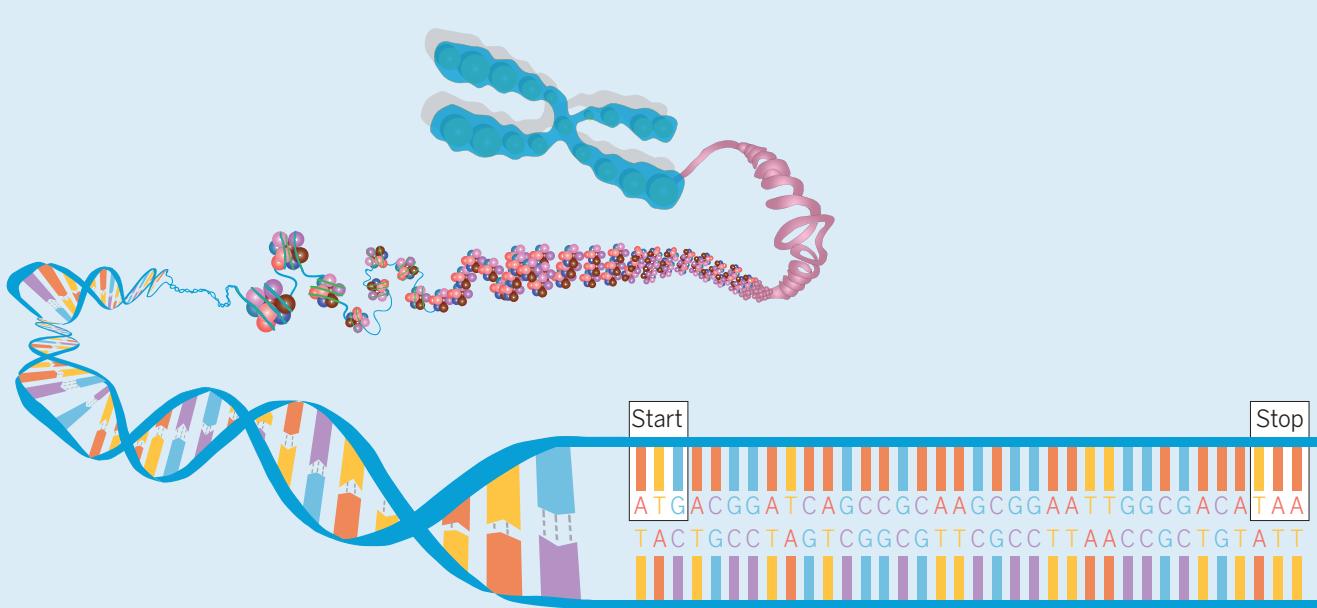


Figura 2. Representación esquemática de un cromosoma que muestra la secuencia genética con las señales de inicio (start) y parada (stop) de la traducción a proteína

y normalmente afecta solo a los varones. El ejemplo más clásico es la hemofilia A.

Por último, la herencia ligada al cromosoma Y se produce cuando afecta al cromosoma Y, y únicamente se transmite de padre a hijo.

■ ¿QUÉ ES LA HERENCIA POLIGÉNICA?

La herencia poligénica es aquella que se debe al efecto de varios genes, de forma que la expresión de un rasgo o enfermedad de herencia poligénica depende de la contribución de distintos de ellos. La manifestación visible del genotipo en un determinado ambiente se denomina *fenotipo*. Lo habitual es que pocos individuos expresen el fenotipo pleno y puedan existir muchas manifestaciones fenotípicas intermedias, constituyendo una variación continua (a diferencia de la herencia monogénica, en la que la variación es discontinua o discreta). Este tipo de herencia se denomina también herencia compleja. En la herencia poligénica, el medio ambiente desempeña un papel importante, por lo que estas enfermedades se denominan *múltifactoriales*. Ejemplos de herencia poligénica son la de los patrones de la huella digital, la altura, el color de los ojos y algunas enfermedades crónicas frecuentes como la hipertensión o la diabetes *mellitus*. En estos casos, la combinación de alteraciones genéticas predispone a una determinada susceptibilidad ante factores ambientales.

■ ¿SON HEREDITARIAS LAS ENFERMEDADES ALÉRGICAS?

Antes de considerar este aspecto, hay que hacer constar que, a efectos de la herencia, las enfermedades que se consideran alérgicas son la dermatitis atópica y la alergia respiratoria, bien como rinitis (con o sin conjuntivitis), bien como asma, o ambas. Ello es importante, porque otras entidades, como la alergia a los fármacos o la urticaria, se comportan de modo distinto.

La observación de que las enfermedades alérgicas presentan una agrupación familiar fue comunicada por primera vez por Cooke y Vander Veer en 1916, cuando compararon 504 individuos con enfermedad alérgica frente a 76 controles no alérgicos, y observaron que prácticamente la mitad de los pacientes alérgicos presentaba antecedentes familiares de alergia frente al 14 % de los controles. Los estudios realizados en gemelos, monocigóticos y dicigóticos, han reafirmado el componente genético, puesto que la concordancia en los gemelos monocigóticos (que presentan idéntica carga genética) es superior a la de los gemelos dicigóticos. Esto implica que existe un componente hereditario, pero que además hay otros factores asociados que participan en el desarrollo de las enfermedades alérgicas.

El patrón de herencia de las enfermedades alérgicas es el de las enfermedades genéticas complejas, en las cuales los factores genéticos y ambientales influyen no solamente en el desarrollo de la sensibilidad mediada por IgE, sino también en el desarrollo ulterior de síntomas clínicos a diferentes niveles, como la piel, la nariz o el pulmón.

■ ¿CÓMO SE ESTUDIAN LOS ASPECTOS GENÉTICOS DE LAS ENFERMEDADES?

Las enfermedades con un componente hereditario —entre las que se incluye, como se ha referido, la alergia— pueden evaluarse mediante la realización de diversos tipos de estudios. Estos estudios, han hallado más de un centenar de genes asociados al asma (muchos de ellos no replicados), cada uno de ellos con una contribución muy pequeña al riesgo de desarrollar asma. Se piensa que la contribución genética al desarrollo de asma supone un 50 % del riesgo, siendo más notoria en el asma del inicio en la infancia. Al tiempo, están cobrando cada vez más importancia las variantes no codificantes que regulan la expresión génica, que, retomando el símil de la partitura, serían los silencios. En la tabla 1 se describen genes que se han replicado en diferentes poblaciones.

■ ¿CUÁLES SON LOS ÚLTIMOS AVANCES TECNOLÓGICOS PARA EL ESTUDIO GENÉTICO DE LAS ENFERMEDADES ALÉRGICAS?

Los recientes avances tecnológicos han hecho posible pasar de las técnicas tradicionales de biología empleadas para estudiar los organismos vivos a las aproximaciones sistemáticas de alto rendimiento. Las herramientas que permiten estudiar los diferentes y complejos niveles moleculares de los organismos mediante la generación de gran cantidad de información en un corto período de tiempo dan lugar a las ciencias ómicas.

■ ¿QUÉ SON LAS CIENCIAS ÓMICAS?

El término ómico hace referencia a un abordaje orientado a la totalidad o a un conjunto de elementos. Entre las ciencias ómicas más establecidas destacan la

Tabla 1. Genes relacionados con la alergia, identificados mediante técnicas moleculares tradicionales

Gen	Denominación	Fenotipo asociado
<i>ADAM33</i>	Desintegrina y metaloproteasa 33	Asma
<i>CHI3LI</i>	Similar a quitinasa-1	Asma
<i>DPP10</i>	Dipeptidildepeptidasa 10	Asma
<i>NPSR1</i>	Receptor del neuropéptido S	Asma
<i>HLA-G</i>	Complejo principal de histocompatibilidad de clase I, G	Asma
<i>PHF11</i>	Proteína digitiforme PHD 11	Asma
<i>CYFIP2</i>	Modulador de la proteína G	Asma
<i>PTDGR</i>	Receptor de la prostaglandina D2	Asma
<i>PLUAR</i>	Receptor de uroquinasa, activador del plasminógeno	Asma
<i>IRAK3</i>	Quinasa asociada al receptor de la interleucina 1	Asma
<i>OPN3</i>	Opsina 3	Asma
<i>PCDH1</i>	Protocadherina 1	Hiperreactividad bronquial
<i>COL29AI</i>	Colágeno tipo XXIX, alfa 1	Dermatitis atópica

genómica, epigenómica, transcriptómica, proteómica, metabolómica, microbiómica y exposómica, que estudian específicamente genes, epigenoma, transcriptoma, proteínas, moléculas pequeñas, microorganismos y exposiciones ambientales, respectivamente. Los avances en la bioinformática y el análisis computacional han permitido el estudio, la integración, y la interpretación de los datos. Se han desarrollado redes reguladoras y modelos de vías biológicas para integrar el conocimiento derivado de las distintas ciencias ómicas a fin de conseguir una visión holística y detallada del individuo desde un punto de vista molecular, lo que abre la posibilidad de una medicina personalizada o de precisión basada en las características individuales de cada paciente.

■ ¿QUÉ ES LA GENÓMICA?

La genómica es el estudio de las funciones e interacciones de todos los genes en el genoma. Los estudios de asociación de genoma completo (GWAS) han ayudado a identificar variantes génicas asociadas a las enfermedades alérgicas. Gracias a un esfuerzo colaborativo se han desarrollado recursos informáticos y bases de datos públicas como el Proyecto Internacional HapMap, que permite el acceso a todos los investigadores, a fin de que puedan encontrar genes asociados a la enfermedad y las respuestas a los medicamentos. También está disponible una base de datos sobre los estudios de asociación de genoma completo (GWAS, del inglés *Genome-Wide Association Study*) publicados.

■ ¿QUÉ SON LOS ESTUDIOS DE ASOCIACIÓN EN GENOMA COMPLETO?

Los estudios de asociación en genoma completo (GWAS) han supuesto un notable avance en la investigación genética de las enfermedades alérgicas. De forma tradicional, la tecnología de las micromatrices (*microarrays*), ha permitido analizar cientos de miles de polimorfismos repartidos por todo el genoma, en busca de las variantes que se asocien a la susceptibilidad de padecer una determinada enfermedad compleja o alguno de sus síntomas. Este tipo de estudios ha identificado potenciales genes candidatos relacionados con un riesgo moderado, y no necesitan reclutar y fenotipar gran número de familias, de modo que consiguen una potencia estadística superior para un mismo tamaño muestral. Sin embargo, estos estudios requieren herramientas estadísticas que permitan procesar esa enorme cantidad de datos. La necesidad de trabajar con muestras tan grandes, independientemente de su buena caracterización, puede llevar a una enorme heterogeneidad en las influencias ambientales, muy importantes en el desarrollo de enfermedades complejas como el asma.

■ ¿QUÉ HAN APORTADO LOS GWAS A LA GENÉTICA DE LAS ENFERMEDADES ALÉRGICAS?

El desarrollo de este tipo de estudios supuso una revolución en el conocimiento general de las enferme-



El riesgo de padecer asma u otras enfermedades alérgicas de un individuo podría depender de la respuesta de sus genes a las exposiciones ambientales.

dades complejas. Los resultados de los GWAS en muestras de gran tamaño de niños y adultos asmáticos han permitido identificar variaciones genéticas que han sido replicadas en diferentes poblaciones. Algunas de estas variantes genéticas ya habían sido previamente asociadas a la enfermedad y además se han descubierto nuevos genes que contribuyen al riesgo de padecer enfermedades alérgicas. A modo de ejemplo, en GWAS de niños con asma y exacerbaciones agudas se identificó el gen *CDHR3* (7q22.3). Estudios posteriores identificaron este gen como un receptor para el Rhinovirus C (RV-C) y al gen *CDHR3* asociado específicamente con enfermedades respiratorias en los primeros tres años de vida asociadas al RV-C. En la tabla 2 se especifican los genes que han sido replicados en distintos GWAS.

■ ¿QUÉ HEMOS APRENDIDO DE LOS GWAS EN LAS ENFERMEDADES ALÉRGICAS?

Durante las últimas décadas se ha encontrado que una porción significativa del riesgo de padecer una enfermedad está causada por variantes que alteran la expresión génica. Sin embargo, algunas de las limitaciones de los GWAS se refieren a que identifican variantes comunes que tienen pocos efectos fenotípicos, y no variantes raras que tienen potencialmente mayores efectos fenotípicos y podrían ser nuevas dianas terapéuticas para futuros tratamientos. Otra limitación es que la mayoría de GWAS se han realizado en poblaciones con antepasados europeos, por lo que

la información de que se dispone sobre la arquitectura genética del asma está basada en este continente, mientras que poco se sabe sobre África, Asia o poblaciones mixtas. De hecho, variaciones en genes identificados en poblaciones europeas no han sido replicados en otras poblaciones no europeas. Es necesario estudiar poblaciones de diferentes etnias para identificar genes de susceptibilidad de asma comunes o específicos en cada población para reconocer más patrones globales del riesgo de padecer asma. Entre las nuevas tecnologías de alto rendimiento destaca la Secuenciación Masiva, que permite analizar desde genes aislados hasta todos los genes que constituyen el genoma. Al tratarse de un abordaje completo de la secuencia, siguiendo el símil de todas las notas de la partitura, proporciona una información más amplia que supera muchas de las limitaciones de los microarrays, lo que permite profundizar en la investigación sobre la influencia de los genes en las enfermedades alérgicas.

■ ¿CUÁL ES LA INFLUENCIA DEL MEDIO AMBIENTE EN EL DESARROLLO DE LAS ENFERMEDADES ALÉRGICAS?

Aun con los más potentes estudios genéticos no se puede explicar el desarrollo de las enfermedades alérgicas de origen hereditario. Esta *heredabilidad perdida* ha de ser explicada por otros medios. En este sentido, desde principios del siglo XX y sobre todo a partir de su segunda mitad, especialmente en los países desarrollados, se ha observado un notable incremento de las enfermedades alérgicas, hasta el punto de adquirir proporciones epidémicas. Se considera que este período de tiempo es demasiado breve para que la causa subyacente sea una alteración genética.

En 1989, Strachan formuló la *hipótesis de la higiene*, según la cual el aumento en la prevalencia de las enfermedades alérgicas se debe a una disminución en el número de infecciones que sufren los individuos, gracias a las políticas de prevención, al desarrollo de patrones de limpieza y al tratamiento antibiótico, entre otras posibilidades. El mecanismo subyacente sería que las enfermedades infecciosas inducirían una respuesta inmunitaria opuesta a la que se desencadena en las enfermedades alérgicas, por lo que su ausencia supondría un desequilibrio hacia el desarrollo de este tipo de respuestas.

Aunque no está del todo demostrado que esta teoría sea cierta (y cuenta con algunos datos en contra), lo que está ampliamente aceptado es que las interacciones entre el genoma y los factores ambientales durante la vida, en particular durante etapas tempranas,

Tabla 2. Principales genes replicados en distintos estudios de genoma completo (GWAS) en las enfermedades alérgicas

Genes	Región	Fenotipo asociado
STARD3/CAP/PGAP3/ERBB2/IKZF3/ZPBP2/GSDMB/ORMDL3/GSDMA/ZNF62/PSMD3/MED24	17q12-21	Asma de inicio en la infancia
CCHCR1/PBX2/NOTCH4/C6orf10/BTNL2/GRM4/HLA region/MICB/MICA	6p21	Asma y atopia
IL1RL2/IL1RL1/IL18R1/IL18RAP	2q12	Eosinofilia, asma
TSLP/WDR36/SLC25A46	5q22	Eosinofilia, asma y atopia
IL33/RANBP6	9p24	Eosinofilia, asma
SMAD3/RORA	15q22	Riesgo de asma en la infancia
RAD50/IL13/NDFIP1	5q31	IgE, eccema atópico, asma grave
C11orf30LRRC32/EMSY	11q13	Dermatitis atópica
IKZF4/CDK2/STAT6	12q13	Niveles de IgE
ILR2B	22q2	Asma
BACH2	6q15	Asma
TPSD52	8q21	Asma
GATA3	10p14	Asma
CLEC16A	16p13	Asma
DENND1B	1q31	Asma
SLC30A8	8q24	Asma en población japonesa
PEX14	1p36	Asma
IL6R	1q21	Asma
ADAMTS4	1q23	Dermatitis atópica
CD247	1q24	Asma
TNFSF4	1q25	Asma
ADORA1	1q32	Asma
D2HGDH	2q37	Asma
RTP2	3q27	Asma en población latina
LPP	3q28	Asma
TLR1	4p14	Asma
USP38	4q31	Asma en población japonesa
FLJ25076	5p15	Asma
GPX5	6p22	Asma
CDHR3	7q22	Asma
EQTN	9q11	Asma
PTCHD3	10q12	Asma
AKAP6	14q13	Asma
RAD51B	14q24	Asma

Nota: Se han ordenado los genes según el número de repeticiones de mayor a menor.

nas y posiblemente en el útero materno, influyen de forma relevante en el desarrollo de las enfermedades alérgicas. Según esto, el riesgo de padecer asma u

otras enfermedades alérgicas de un individuo podría depender de la respuesta de sus genes a las exposiciones ambientales.

Tabla 3. Ejemplos de interacciones entre ambiente y genes

Exposición ambiental	Gen
Tabaquismo (activo, pasivo o exposición intrauterina)	ADRB2, CD14, GSTM1, GSTP1, IL13, IL1RN, LTA4, TGFB1, TLR2, TNF
Contaminantes atmosféricos	EPHX1, HMOX1, GSTM1, GSTP1, NOQ1, TNF, TNF/LTA
Moléculas de microorganismos	CARD4, CD14, NPSR1, TLR2, TLR4

■ ¿QUÉ FACTORES AMBIENTALES INFUyen EN LAS ENFERMEDADES ALÉRGICAS?

No se conocen con exactitud los factores ambientales que influyen en las enfermedades alérgicas. Los que se consideran más importantes son la exposición al humo del tabaco —activa o pasiva—, en especial en las etapas más tempranas del desarrollo; los agentes contaminantes atmosféricos (ozono, partículas diésel, SO₂, NO₂), la exposición a los alérgenos y la exposición a agentes microbianos (tabla 3). El caso de las infecciones víricas es más complejo. Antes se ha mencionado que la exposición a microorganismos en determinadas etapas de la vida puede resultar protectora frente al desarrollo de enfermedades alérgicas. Sin embargo, hay estudios recientes que han observado que este aspecto puede estar matizado o influenciado por la carga genética del individuo. Así, por ejemplo, dependiendo de un polimorfismo ubicado en el gen *CD14* (que codifica la proteína CD14, que reconoce al lipopolisacárido bacteriano, proteína propia de las bacterias y que no se encuentra presente en el ser humano), los individuos pueden reaccionar con respuestas diferentes: los sujetos homocigotos para un determinado polimorfismo presentan menores niveles

de IgE (y por tanto de alergia) cuando se exponen a niveles elevados de lipopolisacárido bacteriano; sin embargo, cuando se exponen a niveles bajos de este, manifiestan niveles elevados de IgE. Como se ha especificado anteriormente, parece ser importante la edad a la que se produce la exposición. Esto sugiere que ni la exposición o la genética por sí mismas son suficientes para influir en el riesgo de padecer asma u otras enfermedades alérgicas, sino que es la interacción entre ambas la que determina la protección o el riesgo, y que los efectos específicos del genotipo pueden variar en diferentes ambientes. Se han realizado también estudios de interacción de genoma completo (GWIS). De esta manera se identificaron nuevos genes, como el gen *IRF1* (5q31,1), asociado al riesgo de padecer asma en hombres y el gen *RAP1GAP1* (1q36,12), asociado en el caso de las mujeres. En la tabla 3 se exponen algunos ejemplos de exposición ambiental y carga genética.

■ ¿QUÉ ES LA EPIGENÉTICA?

No todo el mundo que presenta una predisposición genética a tener una enfermedad alérgica finalmente la desarrolla. Diferentes estudios se centran en analizar potenciales factores protectores. En este sentido es necesario entender los mecanismos celulares y moleculares a través de los cuales los factores ambientales influyen en el inicio o el mantenimiento de la enfermedad. Los mecanismos epigenéticos pueden explicar las respuestas inmunitarias observadas a lo largo de la vida y el impacto de los factores ambientales en el desarrollo de la enfermedad. Se podría definir la epigenética, al menos desde un punto de vista funcional, como el conjunto de procesos que alteran la expresión de un gen sin modificar la secuencia del ADN.

■ ¿CUÁLES SON LOS MECANISMOS EPIGENÉTICOS MÁS IMPORTANTES?

El ADN constituye una estructura compleja, con unas proteínas denominadas *histonas* que lo rodean. Según sea la disposición de las histonas, el gen puede



Entre los factores ambientales que influyen en las enfermedades alérgicas se encuentran los agentes contaminantes atmosféricos

o no expresarse. Es decir, puede ejercer o no la función que tiene encomendada. Es como si un cirujano se calzara unas manoplas muy gruesas; evidentemente, no podría operar a menos que se las quitase. Existen otros mecanismos epigenéticos, además de los ligados a las histonas, que consisten en modificaciones químicas, como la metilación del ADN entre otras.

La metilación del ADN consiste en la adición de un grupo metilo en el residuo citosina (C) en una secuencia de ADN donde un nucleótido C está seguido de un nucleótido guanina (G). Esta secuencia se denomina CpG. En el genoma es frecuente encontrar regiones densas de estas secuencias CpG, que se denominan islas CpG y suelen localizarse en zonas implicadas en la regulación de la transcripción. Bajos niveles de metilación suelen estar asociados a una alta expresión de los genes, mientras que altos niveles de metilación en estas regiones CpG están asociados a una baja expresión o silenciamiento de los genes. Además de estos mecanismos epigenéticos clásicos, los microARN (miARN) son también importantes reguladores de la expresión génica.

■ ¿QUÉ SON LOS miARN?

Los miARN son pequeñas moléculas, de tan solo 22 nucleótidos, de ARN no codificante. Son muy abundantes: de hecho, se han caracterizado más de 2.500 moléculas de miARN en el genoma humano. Estos miARN ejercen su función silenciando genes cuya secuencia es complementaria. Se ha descrito ampliamente la implicación patológica de los miARN en diferentes enfermedades incluidas las enfermedades alérgicas. El análisis de los perfiles de miARN en los pacientes alérgicos puede ser una importante herramienta de diagnóstico, así como las posibles aplicaciones terapéuticas de su actividad de silenciamiento de genes. En nuestro grupo, hemos identificado un tipo de ARN no codificantes llamados YARN que están implicados en la replicación del ADN y la estabilidad que regula la expresión génica. Hemos descrito por primera vez diferencias en expresión de los YARN en pacientes alérgicos frente a controles, por lo que este estudio abre un nuevo campo de investigación de estos YARN como posibles biomarcadores, dianas terapéuticas y moléculas con impacto patológico latente en la alergia.

■ ¿CÓMO INTERACTÚAN LOS GENES Y EL AMBIENTE?

Se cree que los distintos factores ambientales pueden actuar provocando modificaciones que afecten a la expre-

sión de los genes sin variar la secuencia del ADN. En los últimos años los estudios de epigenética en las enfermedades alérgicas han crecido exponencialmente gracias al potencial uso de las marcas epigenéticas como biomarcadores o el uso terapéutico del código epigenético. Se ha observado que algunos factores de la dieta, como la ingestión de ácido fólico, pueden modular la metilación, y algunas investigaciones han relacionado la ingestión de ácido fólico, especialmente durante el embarazo, con el desarrollo posterior de enfermedades alérgicas. La exposición al polen, a contaminantes ambientales y a algunos medicamentos, entre otras exposiciones, pueden producir cambios epigenéticos. La metilación del gen CD14 y su relación con los niveles de expresión en la placenta sugiere una regulación epigenética intrauterina en función del estilo de vida de las madres; así, la vida en un ambiente de granja tendría un efecto protector frente al desarrollo de enfermedades alérgicas.

En nuestro grupo, en un estudio realizado en pacientes con asma, hemos podido observar diferencias interesantes en el patrón de metilación del ADN en un grupo de células sanguíneas denominadas linfocitos B en pacientes con asma alérgica, respecto a los pacientes con asma no alérgica. El tabaco es otro factor que se ha relacionado con la modulación de la metilación. Se han realizado estudios de asociación de epigenoma completo (EWAS) que identificó un diferente patrón de metilación en relación con el tabaco en el embarazo. Estas marcas de metilación se encontraron en más de 2.000 genes que no habían sido previamente relacionados con el hábito tabáquico como factor de riesgo de padecer enfermedades alérgicas.

■ ¿QUÉ HAN APORTADO LOS EWAS AL ESTUDIO DE LAS ENFERMEDADES ALÉRGICAS?

Considerando que el desarrollo de las enfermedades alérgicas está determinado por las interacciones entre los genes y los factores ambientales, se deben tener en cuenta tanto las variaciones epigenéticas como la variabilidad genética. De este modo se ha ampliado el conocimiento sobre la funcionalidad de la región 17q21, la región asociada con el riesgo de padecer asma en la infancia más replicada por GWAS. Se encontraron diferentes patrones de metilación entre niños y niñas en el gen ZPBP2, con niveles más bajos de metilación en niños que en niñas y que disminuían con la edad.

Se han realizado pocos EWAS en otras enfermedades alérgicas, a excepción del asma, y la mayoría se ha realizado con pocos individuos, por lo que los resultados no se han replicado en otras poblaciones. Esto puede

deberse a una deficiente clasificación de los pacientes en los diferentes endotipos, introduciendo cierta heterogeneidad en la población. Por otra parte, algunos EWAS han estratificado correctamente a pacientes alérgicos y controles según los marcadores de metilación del ADN, con un mayor poder diferencial que con marcadores de expresión génica.

Aunque aún hay mucho que mejorar en su diseño, los EWAS han supuesto un avance para descifrar el papel de la epigenética en las enfermedades alérgicas. El desarrollo de nuevas generaciones de micromatrizes de metilación de ADN, junto con el descenso en el coste de la secuenciación del genoma, permitirán una mayor investigación en los próximos años y la información obtenida probablemente tendrá un impacto en la práctica clínica.

■ ¿QUÉ ES LA EPIGENÓMICA?

La epigenómica es el campo orientado al abordaje los factores epigenéticos en su conjunto, que recogen la información sobre los cambios de expresión heredables sin que haya cambios en la secuencia genética (metilación, modificación de histonas y ARN no codificantes mediante silenciamiento, etc.). La epigenómica se ha convertido en una ciencia esencial para entender mejor el cuerpo humano y las bases de las enfermedades. Bases de datos como el atlas de epigenoma humano albergan datos de micromatrizes de metilación y resultados de secuenciación disponibles para los investigadores.

■ ¿QUÉ ES LA TRANSCRIPTÓMICA?

La transcriptómica hace referencia al estudio de la expresión de los genes en su conjunto. La secuenciación de ARN o ARN-seq, utiliza la tecnología de la secuenciación masiva (*Next Generation Sequencing, NGS*), previamente comentada, pero en lugar de analizar el ADN se dirige a la identificación del ARN en una muestra biológica concreta en un momento determinado (figura 3). Permite medir los cambios de expresión a lo largo del tiempo o diferencias de expresión en diferentes tejidos, grupos de pacientes o tratamientos. En nuestro laboratorio hemos realizado un estudio transcriptómico de linfocitos B de sangre periférica en pacientes con asma alérgica por ácaros del polvo. Encontramos genes que se expresaban más en pacientes alérgicos que en controles, destacando el gen que codifica el receptor de la interleucina 4 (IL4R), que desempeña un importante papel en la activación de los linfocitos B, la producción de IgE y las reacciones de hipersensibilidad.



Figura 3. Equipo de secuenciación masiva NextSeq 500 que permite realizar secuenciaciones de exomas (ADN que codifica proteínas), genomas completos (ADN) y transcriptomas (ARN)

■ ¿QUÉ ES LA PROTEÓMICA?

La proteómica estudia el conjunto de proteínas expresadas por un genoma, una célula o un tejido. La disponibilidad de técnicas de alta resolución en separación y análisis de proteínas ha generado un gran volumen de datos que permiten el estudio a gran escala de la función de los genes a nivel de proteína. En el área de la biomedicina esto tiene un enorme potencial para el desarrollo de métodos de diagnóstico de enfermedades y búsqueda de dianas para el diseño de nuevas terapias. Con la ayuda de la proteómica se han identificado más de 850 alérgenos ambientales y alimentarios, cuya información se encuentra en bases de datos como www.allergome.org. La proteómica también ha ayudado a comprender la reactividad cruzada entre alérgenos: por ejemplo, 4 péptidos del alérgeno de la leche de vaca (α -caseína) y 3 péptidos de la leche de soja (Gly m 5) comparten una secuencia central, lo que sugiere que son responsables de la alergenicidad cruzada entre la leche de vaca y la leche de soja.

■ ¿QUÉ ES LA METABOLÓMICA?

La metabolómica estudia los metabolitos de pequeño tamaño como los aminoácidos, ácidos grasos y carbohidratos entre otros, que se encuentran en orina, suero, plasma, fluidos respiratorios, entre otros, y su relación con la enfermedad. En las enfermedades alérgicas se han estudiado principalmente en asma y

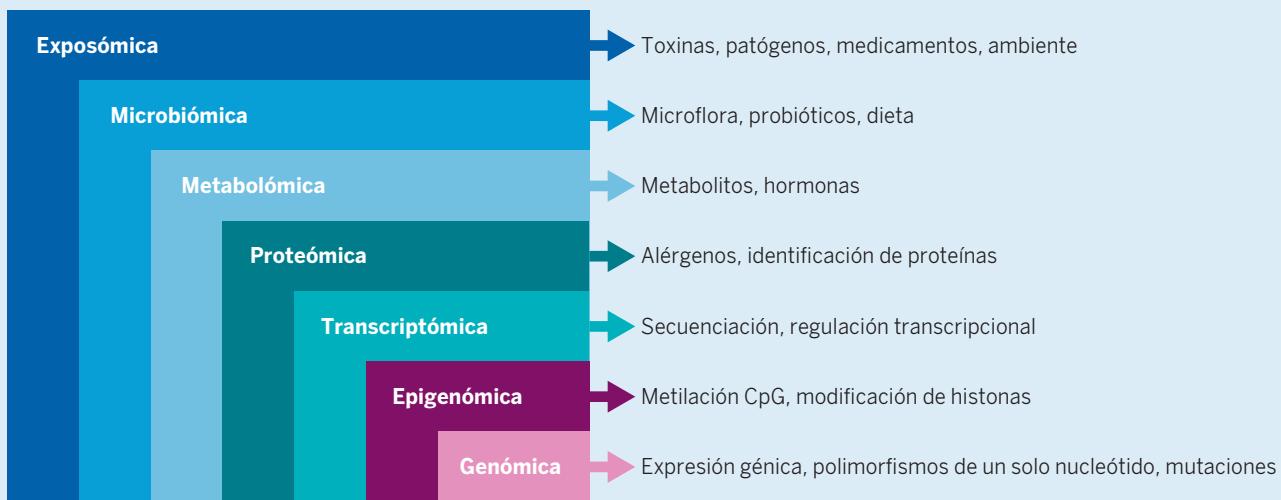


Figura 4. Tecnologías ómicas. Representación de las diferentes ómicas y su campo de aplicación

dermatitis atópica. El uso de perfiles metabolómicos en pacientes con asma ha permitido identificar variantes de SNP en el locus 17q21 que se relacionaban con la presencia de metabolitos como las fosfatidilcolinas. La integración de análisis metabolómicos y genéticos ayudan a comprender los mecanismos de la enfermedad en el plano funcional y molecular.

■ ¿QUÉ ES EL MICROBIOMA?

El microbioma es el conjunto de genes de los microorganismos (bacterias, virus, hongos), también llamados microbiota, que colonizan el cuerpo humano. El microbioma de la piel en la dermatitis atópica es uno de los más estudiados. Un trabajo reveló que la diversidad de la microbiota de la piel es indicativo de la mejoría tras los tratamientos. Durante la exacerbación de la enfermedad se producía un incremento de las secuencias correspondientes a la bacteria *Staphylococcus aureus* y se correlacionó con la gravedad de la enfermedad.

■ ¿QUÉ ES EL EXPOSOMA?

El exposoma se define como la totalidad de las exposiciones ambientales que tienen lugar a lo largo de la vida. Los estudios ómicos del ser humano necesitan del exposoma para explicar el incremento de las enfermedades alérgicas en los países industrializados. Estudios de cohortes de recién nacidos han revelado

que la exposición prenatal a antibióticos a través de la madre puede asociarse al incremento en el riesgo de sufrir dermatitis atópica. La exposición, tanto prenatal como posnatal, a los antibióticos puede influir en la diversidad de la microbiota intestinal de los neonatos, lo que podría conducir a la manifestación posterior de enfermedades atópicas. Recientemente se están desarrollando numerosos estudios del exposoma para conocer los biomarcadores de exposición a factores de riesgo ambientales de las enfermedades alérgicas.

En definitiva, el desarrollo de las ciencias ómicas está impactando de forma notable en el estudio de las enfermedades alérgicas, y permite grandes avances en el conocimiento de la enfermedad, lo que sin duda repercutirá no solo en el diagnóstico sino también en el tratamiento de las mismas. En la figura 4 puede observarse una representación de las diferentes ómicas y su campo de aplicación.

■ BIBLIOGRAFÍA

- DÁVILA, I., y M. ISIDORO-GARCÍA. «Epigenética de las enfermedades alérgicas». *Debates sobre Alergología. Alergoaragón* (2010): 31-38. También disponible en Internet: <http://www.alergoaragon.org/2010/primera1.html>.
- DHONDALAY, G. K., E. RUEL, S. ACHARYA, W. ZHANG, V. SAM-PATH, S. J. GALLI, et al. «Food allergy and omics». *J Allergy Clin Immunol*, 141 (2018): 20-29.
- GHOSH, D., J. A. BERNSTEIN, G. K. KHURANA HERSHEY, M. E. ROTENBERG, y T. B. MERSHA. «Leveraging multilayered “Omics” data for atopic dermatitis: A road map to precision medicine». *Front Immunol*, 9 (2018): 2.727.

- HOLLOWAY, J. W., I. A. YANG, y S. T. HOLGATE. «Genetics of allergic disease». *J Allergy Clin Immunol*, 125 (2 supl. 2), (2010): S81-S94.
- ISIDORO-GARCÍA, M., A. GARCÍA-SÁNCHEZ, C. SANZ, M. ESTRAVÍS, E. MARCOS-VADILLO, M. PASCUAL, et al. «YRNAs overexpression and potential implications in allergy». *World Allergy Organ J*, 12 (2019): 100047.
- KIM, K. W., y C. OBER. «Lessons Learned from GWAS of Asthma». *Allergy Asthma Immunol Res*, 11 (2019): 170-187.
- MARTIN, M. J., M. ESTRAVÍS, A. GARCÍA-SÁNCHEZ, I. DÁVILA, M. ISIDORO-GARCÍA, y C. SANZ. «Genetics and epigenetics of atopic dermatitis: An updated systematic review». *Genes (Basel)*, 11 (2020): 442.
- PASCUAL, M., I. DÁVILA, M. ISIDORO-GARCÍA, y F. LORENTE. «Epigenetic aspects of the allergic diseases». *Front Biosci (Schol Ed)*, 2 (2010): 815-824.
- PASCUAL, M., S. ROA, A. GARCÍA-SÁNCHEZ, L. HERNANDEZ-HERNANDEZ, J. M. GREALLY, F. LORENTE, et al. «Genome-wide expression profiling of B lymphocytes reveals IL4R increase in allergic asthma». *J Allergy Clin Immunol*, 134 (2014): 972-975.
- POTACZEK, D. P., H. HARB, S. MICHEL, B. A. ALHAMWE, H. RENZ, y J. TOST. «Epigenetics and allergy:from basic mechanisms to clinical applications». *Epigenomics*, 9 (2017): 539-571.

LOS RESPONSABLES DE LA RINOCONJUNTIVITIS Y EL ASMA ALÉRGICAS

CAPÍTULO 7

La alergia por pólenes: ¿qué son y cómo evitarlos?

Dr. Ángel Moral de Gregorio

Médico especialista en Alergología. Servicio de Alergología del Hospital Virgen del Valle, Toledo
Presidente del Comité de Aerobiología de la Sociedad Española de Alergología e Inmunología Clínica

RESUMEN

- La prevalencia de las enfermedades alérgicas ha aumentado drásticamente en los últimos años, debido a la conjunción de factores genéticos y ambientales (contaminación, cambio climático, hipótesis de la higiene...); en la actualidad es el trastorno inmunológico más frecuente que afecta al ser humano.
- La polinosis es una rinoconjuntivitis causada por la sensibilización clínica a alérgenos presentes en los pólenes, y que en un 40 % de los casos cursa además con asma.
- Si un paciente sufre de sintomatología rinoconjuntival (estornudos, prurito, destilación y congestión nasal...) y/o bronquiales (disnea, autoescucha de sibilancias, tos seca), en los días soleados y con empeoramiento durante los días de viento, el diagnóstico más probable es el de polinosis.
- En estos casos, el paciente debe acudir a un especialista en Alergología, para saber qué polen (o pólenes) son los responsables de su sintomatología, y qué medidas debe adoptar para evitarlos. Del mismo modo, el alergólogo instaurará un tratamiento individual, dependiendo de cada caso.
- Es importante que cada paciente conozca su umbral de reactivación de síntomas, a fin de realizar una correcta profilaxis; para ello es imprescindible conocer el calendario polínico y cuáles son los recuentos, en modo cuantitativo, que hay en cada momento de los pólenes que le afectan.
- La utilización de mascarillas para prevenir el contagio de la infección por COVID-19 puede contribuir a disminuir la exposición a los pólenes en los pacientes alérgicos y como consecuencia disminuir sus síntomas, además de reducir el consumo de medicación.

■ ¿QUÉ ES LA POLINOSIS?

Se conoce como polinosis la sintomatología causada por la sensibilización clínica a los alérgenos presentes en los pólenes. Dicha sintomatología consiste en una rinoconjuntivitis que en un 40 % de los casos cursa, además, con asma.

El médico inglés John Bostock fue el primero en describir la enfermedad en 1819 (él mismo la padecía); entre los años 1819-1828 tan solo pudo encontrar 28 casos más de este *raro proceso* en toda Inglaterra. Posteriormente, diversos estudios epidemiológicos realizados en Europa han ido demostrando un progresivo y sorprendente incremento en su prevalencia, que era de un 0,8 %

en 1926, un 11,2 % en 1994, y un 20 % en la actualidad, llegando incluso a un 30 % si la limitamos a la población escolar de edades comprendidas entre los 13 y 14 años de grandes ciudades como Londres. Es decir, hemos pasado de una *rara enfermedad* al trastorno inmunológico más frecuente en el ser humano hoy en día.

Los factores que se barajan como causa de este dramático incremento son principalmente la falta de exposición a gérmenes durante la temprana infancia (hipótesis de la higiene), junto a la contaminación atmosférica en los países desarrollados y el cambio climático.

■ ¿POR QUÉ SE LLAMA FIEBRE DEL HENO A LA POLINOSIS?

Como se ha mencionado anteriormente, John Bostock médico de profesión, padecía en época estival una sintomatología consistente en rinoconjuntivitis y asma, y pensó que la causa de sus males eran las emanaciones que fluían de la hierba seca con la que se nutría el ganado (conocido como heno). En aquella época, el término fiebre se empleaba para designar cualquier proceso anormal del cuerpo humano, ya fuera febril o afebril, razón por la que Bostock denominó a este proceso *fiebre del heno*. El término, aunque erróneo, sigue utilizándose en nuestros días tanto por profanos como por especialistas. La forma correcta para designar este cuadro médico es, como se ha dicho previamente, polinosis.

■ ¿CUÁL ES LA CAUSA DE LA POLINOSIS?

Bostock describió la enfermedad, pero fue otro médico inglés, Charles Harrison Blackley, quien publicó en 1873 (más de medio siglo más tarde) que la causa de dicha enfermedad eran los pólenes, y no el heno, demostrando mediante el estudio microscópico de los granos de polen de gramíneas, la relación entre su presencia atmosférica y la aparición de los síntomas (de hecho, él también padecía de polinosis). Por tanto, se puede considerar a Blackley como el padre de la ciencia que estudia los pólenes atmosféricos (aeropalinología).

Del mismo modo, descubrió las pruebas cutáneas, al describir la aparición inmediata de eritema y lesión habonosa en una zona de piel previamente escarificada (arañada con una aguja), tras el contacto con pólenes de gramíneas. Gracias a este descubrimiento, se reconoció la fiebre del heno como una enfermedad alérgica de hipersensibilidad inmediata, mediada por uno o varios factores séricos que llamaron *reaginas*.

Posteriormente, en 1966, se demostró que los anticuerpos reagénicos correspondían a una inmunoglobulina diferente a las conocidas hasta la fecha (IgG, IgA, IgM) a la que se denominó *inmunoglobulina E* (IgE). Esta demostración fue llevada a cabo de manera casi simultánea por un matrimonio de investigadores japoneses afincados en Estados Unidos (Teruko y Kimishige Ishizaka) y unos investigadores suecos (Johansson y Bennich). Comprobaron que, a diferencia de la población normal, los pacientes alérgicos al polen presentaban altas concentraciones de IgE, y que dichos anticuerpos estaban dirigidos contra glicoproteínas localizadas en el interior de los granos de polen. Por tanto, son los anticuerpos IgE los causantes de la enfermedad.

■ ¿PUEDE CUALQUIER PERSONA SUFRIR POLINOSIS?

No todo el mundo puede sufrir de polinosis. Fundamentalmente, el riesgo de desarrollar la enfermedad viene dado por la conjunción de factores genéticos (disposición atópica heredada) y ambientales (una exposición a pólenes alergénicos; que, como se verá más adelante, no todos lo son).

Los síntomas de polinosis pueden aparecer a cualquier edad, aunque el inicio suele ser más frecuente en la infancia y en la juventud. Una vez que aparecen los primeros síntomas clínicos, estos tienden a persistir indefinidamente en el tiempo, e incluso a agravarse (entre un 30-60 % de los pacientes puede terminar desarrollando asma bronquial). No obstante, un pequeño porcentaje de pacientes (8 %) puede presentar remisiones clínicas espontáneas, es decir, deja de tener sintomatología. La severidad de las manifestaciones clínicas depende de la cantidad de polen liberado y de la exposición del paciente a él durante la estación polínica específica; por tanto, puede variar de año en año.

La mayoría de los pacientes, especialmente a partir de la cuarta o quinta década de la vida, van experimentando una lenta remisión de los síntomas, aunque tampoco se produce en el 100 % de los casos.

■ ¿CÓMO SABER SI LOS SÍNTOMAS SON DE CATARRO POR VIRUS O DE ALERGIA?

La sintomatología alérgica es muy similar a la producida por los cuadros infecciosos virales (catarros), y consiste en afectación nasoocular (estornudos en salva, picores en la nariz y en los ojos, enrojecimiento ocular, lagrimeo, mucosidad nasal transparente y congestión nasal) y ocasionalmente tos y asma.

Generalmente, en los cuadros víricos no se produce conjuntivitis y pueden presentar fiebre, y en cuanto a las tos, suele acompañarse de expectoración. Sin embargo, en la polinosis casi siempre hay conjuntivitis (ojos rojos con picor ocular), no aparece la fiebre y la tos es seca; en ocasiones se acompaña de autoescucha de sibilancias (leve pitido producido con la inspiración y/o la inspiración) y disnea (fatiga) de predominio nocturno.

Del mismo modo, cuando un paciente sufre esta sintomatología rinoconjuntival y/o bronquial, principalmente durante los días soleados, con mejoría los días de lluvia y empeoramiento cuando hay viento —especialmente si permanece en espacios abiertos—, es muy probable que sufra polinosis. Si los síntomas se repiten siempre en la misma época del año, el diagnóstico es más que probable.

■ ¿ES LA PELUSA BLANCA QUE APARECE EN PRIMAVERA LA CAUSANTE DE LOS SÍNTOMAS?

Con la llegada de la primavera, las calles se llenan de una especie de pelusa blanca, que la gente comúnmente reconoce como *polen*, ya que, con su aparición, los pacientes polínicos comienzan a tener sintomatología alérgica (estornudos, prurito nasoocular, obstrucción nasal, lagrimeo, mucosidad nasal transparente, asma, etc.).

Esta afirmación es completamente errónea, ya que las partículas de polen son microscópicas (su tamaño oscila entre 2,5 y 150 micras; una micra es la milésima parte de un milímetro) y, por tanto, invisibles al ojo humano. Se precisa un microscopio para poder observarlas.

Dicha pelusa realmente es una especie de algodóncillo blanco (llamado *vilano*) que envuelve las semillas del chopo (*Populus*), con el fin de hacerlas volátiles y facilitar de este modo su dispersión para colonizar nuevos ambientes. Tanto las semillas como el vilano que las recubre son inocuos para el ser humano.

Los síntomas que los pacientes polínicos presentan en esta época del año se deben al polen de las gramíneas, que como se acaba de comentar, no es visible a nuestros ojos, y cuya polinización coincide en el tiempo con la dispersión de las semillas del chopo envueltas en el vilano.

■ ¿QUÉ ES EL POLEN?

Los pólenes son unos granos de un tamaño muy reducido (más pequeños que la punta de un alfiler),



Penachos pilosos del chopo, que transportan las semillas. Aparecen en mayo, coincidiendo con la polinización de las gramíneas; sin embargo, al contrario que ellas, no producen ningún tipo de alergia.

producidos por el aparato reproductor masculino de las flores, que llevan en su interior células espermáticas. Su función consiste en transportar dichas células hasta el aparato reproductor femenino de otras flores, con objeto de producir la fecundación, que conllevará la posterior formación del fruto; de ese modo se logra, por consiguiente, asegurar la supervivencia de las especies vegetales.

Como se ha comentado previamente, el polen tiene un tamaño variable: en la mayor parte de los pólenes oscila entre 20 y 40 micras, y cuando se encuentra disperso en el aire es invisible al ojo humano, para verlo es necesario un microscopio; no obstante, hay que tener en cuenta que una sola planta puede producir miles y miles de granos de polen, cuyo aspecto, cuando se ve amontonado (como puede ser en el interior de las flores u hojas circundantes), es el de un polvillo amarillo.

No todas las plantas polinizan al mismo tiempo (aunque la mayoría lo hacen en primavera-verano); por tanto, los niveles de polen de cada una aumentarán dependiendo de la época del año, y serán imperceptibles el resto de los meses (si se trata de polinización estacional, no así en el caso de la perenne). Por este motivo, no todos los pacientes polínicos presentan sintomatología los mismos meses del año.

■ ¿TODAS LAS PLANTAS PUEDEN PRODUCIR POLINOSIS?

No. Si bien todas las plantas polinizan, no todas producen polinosis.



Obsérvese el polvo amarillo sobre la hoja, que corresponde al polen desprendido desde el aparato reproductor masculino de su flor.

La polinización de las plantas se puede producir de dos maneras (aunque muchas plantas tienen una forma de fecundación mixta), con arreglo a las cuales estas se clasifican en:

- Entomófilas (del griego *Entomos*: 'insecto'): estas plantas polinizan a través de los insectos. Se caracterizan por tener flores de colores vivos, con pétalos vistosos y por ser aromáticas, características que utilizan para atraer la atención de los insectos. Su polen suele ser pegajoso, para adherirse a las patas del insecto que se posa en ellas, de modo que cuando este se pose en otra flor, deposite el polen que lleva pegado. El 80 % de las plantas pertenecen a este grupo; entre ellas: las rosas, los claveles, las hortensias, los geranios, etc.

- Anemófilas (del griego *Anemos*: 'viento'): las que polinizan a través del viento. Suelen ser plantas que carecen de flores vistosas (no pueden atraer a los insectos), y como se sirven del viento, sus granos de polen suelen ser más pequeños y son liberados en mayor cantidad, facilitando así que vuelen lejos (aerovagantes), lo que favorece la fecundación a distancia de otras plantas de su especie. Claro ejemplo de ello son las hierbas que crecen en los márgenes de las carreteras.

De modo que es sencillo comprender que solo las plantas anemófilas son las que contribuyen a la carga atmosférica de pólenes que de forma inadvertida podemos respirar. Por el contrario, las plantas entomófilas, al no liberar el polen en el aire, no suelen producir ninguna alergia respiratoria, salvo que estén muy cerca del paciente: lo que se denomina polinosis de proximidad, como ocurre con los aligustres.

La forma de polinización de las plantas anemófilas justifica que la sintomatología que presentan los pacientes con polinosis sea fundamentalmente respiratoria (rinoconjuntivitis y/o asma), ya que esta es la vía por la que el individuo entra en contacto con el polen. Del mismo modo, también explica que sea en los días de viento cuando el paciente acuse más la sintomatología y, por contra, que cuando llueve, mejore (ya que se limpia la atmósfera y los granos de polen se depositan en el suelo con el peso de la lluvia al mojarse).

■ ¿CÓMO SABER QUÉ PÓLENES PRODUCEN ALERGIA EN CADA PACIENTE?

En España hay más de diez tipos de pólenes que pueden provocar polinosis epidémicas. Si un paciente



La amapola posee flores muy vistosas para llamar la atención de los insectos (polinización entomófila). La *Dactylis glomerata* (gramínea) no presenta flores vistosas, ya que no necesita llamar la atención de los insectos, pues su polinización se efectúa a través del aire.

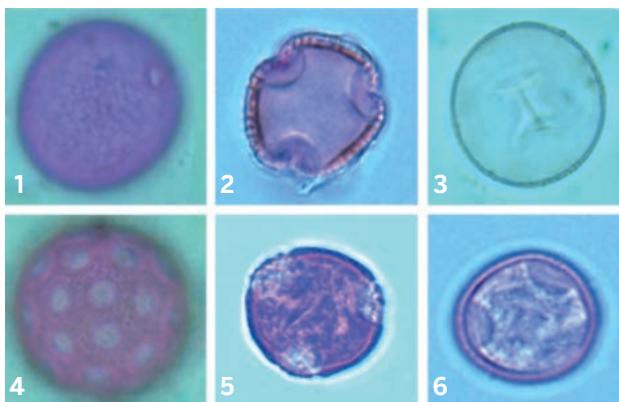


Figura 1. Imágenes al microscopio óptico de los seis pólenes más importantes como causa de rinoconjuntivitis y asma alérgica en España: 1. Gramíneas; 2. Olivo; 3. Arizónica; 4. Salsola; 5. Plátano de sombra; 6. Parietaria

presenta la sintomatología descrita, debe acudir al especialista en Alergología, que le someterá a una serie de pruebas (cutáneas y/o de otro tipo) para confirmar su enfermedad, y le explicará si los síntomas son producidos por haber desarrollado alergia a uno o a varios pólenes.

La aparición de los síntomas en el paciente está en función de la presencia atmosférica del polen o los pólenes a los que está sensibilizado en su lugar de residencia. Dependiendo de la región en la que viva, los pólenes predominantes serán diferentes: así, por ejemplo, los pacientes residentes en Madrid o Barcelona, y que son alérgicos a los pólenes de las arizónicas y los cipreses (cupresáceas), desarrollarán sus síntomas en los meses que van de enero a marzo; los alérgicos al plátano de sombra (*Platanus hispanica*) los desarrollarán entre marzo y abril; los que lo sean al polen del olivo o la parietaria, o las gramíneas, de abril a julio, y los sensibles a los pólenes de *Salsola* (una maleza característica en las películas del oeste), entre mayo y septiembre.

El polen predominante y que más sintomatología ocasiona en España es el de las gramíneas (hierbas), y el mes de máxima incidencia es mayo.

■ ¿CUÁLES SON LOS PÓLENES MÁS ALERGÉNICOS?

En España hay seis pólenes que afectan a más del 90 % de la población. Por orden de importancia serían: gramíneas, olivo, cupresáceas (arizónica y ciprés), salsola, plátano de sombra y parietaria (figura 1). Estos pólenes van a aparecer de forma secuencial, prácticamente durante todo el año; así, en invierno, las cupre-

sáceas; durante la primavera, el plátano de sombra, las gramíneas, el olivo, la salsola y la parietaria; durante el verano, solo la salsola y la parietaria, y en otoño, de nuevo las cupresáceas.

Hay otros cuatro pólenes menos habituales que los anteriores, pero que pueden ser importantes en algunas zonas geográficas, como es el caso del abedul, la palmera, la artemisa y el plantago. El abedul aparece en la atmósfera en los meses de primavera en la cornisa cantábrica y en el norte de Castilla-León. La palmera poliniza en primavera en zonas de costa, siendo importante en zonas como Elche y Orihuela. La artemisa puede dar problemas en otoño en zonas rurales, mientras que en Tenerife los daría en primavera. Por último, el plantago coincide con las gramíneas en primavera. Un árbol del cual no se ha demostrado que su polen produzca apenas alergia es el del pino.

■ ¿SON IGUALES LOS PÓLENES QUE PRODUCEN ALERGIA EN TODO EL MUNDO?

Los pólenes que producen alergias en otros países de Europa como Portugal, Grecia o Italia son muy similares a los de España. En otras latitudes más al norte en Europa, debido a la diferente flora, se observan algunas diferencias: así, en los países escandinavos es muy frecuente la alergia al abedul, o en Alemania, la del fresno, de la misma familia que el olivo.

Además, en algunas zonas del centro de Europa como Austria es importante la alergia a la ambrosía, planta que no existe en España.

En Norteamérica existen pólenes similares a los de Europa, siendo los más importantes, además de las gramíneas, los de las cupresáceas y la ambrosía.

En Japón la mayoría de las alergias por pólenes se deben a la *Cryptomeria japonica* (cedro del Japón), de la familia de las cupresáceas. En Sudamérica y en África, por sus condiciones climatológicas y por su flora, no son muy frecuentes las alergias causadas por los pólenes. Australia, por estar situada en el hemisferio sur, sufre alergias por pólenes similares a los de Europa, pero en estaciones contrarias.

■ ¿LOS DIFERENTES PÓLENES TIENEN LA MISMA ÉPOCA DE POLINIZACIÓN EN ESPAÑA?

El inicio de la polinización se produce primero en las zonas situadas más al sur, por una mayor incidencia de los rayos solares, para ir posteriormente avanzando hacia el norte. Por este motivo, en España puede haber

olivos en flor a finales de marzo en zonas de Andalucía, como Málaga, mientras que en Toledo no lo hace hasta mediados de mayo.

De igual manera, se inicia antes la polinización en las zonas que se hallan más bajas sobre el nivel del mar y posteriormente, en las más altas. Dentro de la provincia de Jaén, el olivo inicia la polinización primero en zonas más bajas, como Andújar (situada a 200 metros sobre el nivel del mar) y más tarde, en Cazorla (a 1.000 metros sobre el nivel del mar).

La artemisia poliniza en toda la península desde finales del verano hasta el inicio del invierno, mientras que en la isla de Tenerife lo hace durante la primavera.

■ ¿SE PUEDE SER ALÉRGICO A MÁS DE UN TIPO DE POLEN?

Sí. Aproximadamente el 50 % de los pacientes polínicos del norte de España y más del 80 % de los residentes en el centro y sur son alérgicos a más de un tipo de polen. Por ejemplo, en Madrid es muy frecuente la alergia múltiple a cupresáceas más gramíneas, pudiendo asociarse al plátano de sombra, al olivo y la salsola, lo que condiciona una sintomatología prolongada, multiestacional de enero a octubre.

■ ¿POR QUÉ CADA VEZ HAY MÁS PACIENTES ALÉRGICOS?

David Strachan propuso en 1989 la denominada *hipótesis de la higiene*, según la cual, la creciente incidencia de la enfermedad alérgica en general se relacionaba con la menor exposición a los gérmenes. Según Strachan, esta disminución a la exposición de agentes virulentos se debía al aumento de la higiene personal, a la disminución del tamaño familiar y al contacto más limitado con animales; de ahí que razonase que ser dueño de una mascota, vivir en granjas, asistir a guarderías o tener hermanos ayudaban al sistema inmunitario a adaptarse apropiadamente, de forma que no reaccionara con desmedida al estímulo ambiental.

De acuerdo con esta hipótesis, el sistema inmunitario, en ausencia de exposición repetida a sustancias dañinas, reacciona y se estimula excesivamente frente a sustancias externas que en un principio deberían ser inocuas para el ser humano, como los pólenes, dando como resultado el desarrollo de las alergias. Esta teoría explicaría porque en los países desarrollados hay más enfermedades de hipersensibilidad y autoinmunes que en los países subdesarrollados.

Como su nombre indica, se trata tan solo de una hipótesis sobre las causas del aumento de las distintas enfermedades alérgicas y autoinmunes.

En los últimos años, los vehículos diésel han aumentado en número, desde el 13 % en los años noventa al 70 % en el año 2015. Sin embargo, desde esa fecha las medidas para disminuir la contaminación y mitigar el cambio climático, han reducido de nuevo el uso de diésel como combustible. Los pólenes en el campo están limpios, mientras que en las ciudades están recubiertos de partículas contaminantes como el diésel, que incrementan la capacidad de los pólenes para sensibilizar a mayor número de pacientes e inducir una respuesta alérgica mucho mayor. Además de las alergias, un aire con polución puede disminuir la capacidad pulmonar e incluso afectar el desarrollo pulmonar de los niños.

Otros factores que influyen en la aparición de la hipersensibilidad a los pólenes son los antecedentes familiares de alergia y el tabaquismo.

■ ¿CÓMO SE EVITAN Y TRATAN LOS SÍNTOMAS DE LA POLINOSIS?

Resulta muy recomendable aplicar una serie de medidas higiénicas. La medida fundamental es evitar la exposición a los pólenes alergénicos (tomar vacaciones durante el momento crítico de polinización, eligiendo una zona libre de pólenes, como la playa), aunque eso es complicado de llevar a cabo. Por tanto, es interesante exponer algunos consejos para impedir el contacto con el polen en su época de polinización:

- Abrir las ventanas del domicilio a primera hora de la mañana y cuando cae el sol, ya que es en estas horas cuando los niveles de pólenes son más bajos, porque los pólenes salen de las flores cuando hay más luz y calor.
- Ducharse y cambiarse de ropa al llegar a casa. Procurar no tender la ropa en el exterior, sobre todo los días de recuentos elevados, ya que los granos de polen pueden quedarse atrapados en las prendas.
- Cuando se salga a la calle, llevar gafas de sol, y mascarillas antipolen, para que el polen no pueda entrar en contacto con los ojos y la mucosa nasal.
- Instalar filtros antipolen en los aparatos de aire acondicionado, tanto en el domicilio como en el coche (no hay que olvidar cambiarlos con frecuencia).
- Cuando se viaje en coche, hacerlo con las ventanillas cerradas.
- Evitar actividades que puedan remover partículas de polen, tales como cortar el césped, barrer la terraza,

etc. En caso de alergia al polen de gramíneas, no es recomendable tumbarse sobre el césped.

- Disminuir las actividades al aire libre en las horas centrales del día, entre el mediodía y las 5 de la tarde.
- Permanecer el mayor tiempo posible dentro de casa durante los días de mayores concentraciones de pólenes, sobre todo los días de viento.
- No dormir cerca de fuentes de pólenes alergénicos (árboles o plantas).
- Si se tiene jardín, evitar tener plantas que polinicen por el aire.
- Existen tratamientos médicos para impedir la aparición de la sintomatología, pero estos deben ser pautados por un especialista en Alergología.

Se puede indicar un tratamiento sintomático (corticoides, antihistamínicos, etc.) durante el período de polinización de aquellos pólenes causantes de los síntomas. Este tratamiento no cura la enfermedad, pero permite aminorar o eliminar los síntomas mientras el paciente lo esté realizando.

La inmunoterapia (vacunación) va a disminuir el grado de alergia a los pólenes responsables, y de esta manera reducir o incluso llegar a eliminar la necesidad de medicación sintomática que, de otra manera, el paciente tendría que tomar año tras año durante la mayor parte de su vida. Además, la vacuna previene la evolución de la sintomatología hacia el asma bronquial (algo que ocurre hasta en el 60 % de los pacientes con rinitis polínica intensa que no se vacunan). Este tratamiento, a diferencia del anterior, sí es parcialmente curativo, pudiéndose interrumpir en la mayoría de los casos al cabo de los 3-5 años.

■ ¿PARA QUÉ SIRVEN LOS RECUENTOS DE PÓLENES?

Con objeto de llevar a cabo las medidas anteriores, es necesario que el paciente conozca con precisión el calendario polínico de los pólenes responsables de su enfermedad (figura 2). Los recuentos de pólenes pueden servir para saber en qué período del año tiene que seguir las medidas de evitación de los pólenes (cerrar ventanas, no ir al campo, etc.). También son necesarios para saber cuándo se debe iniciar y finalizar el tratamiento sintomático.

El especialista usará los recuentos de pólenes como una herramienta clínica para saber con exactitud qué tipo de pólenes están presentes en la atmósfera durante el período en que el paciente presenta síntomas. Este hecho es de crucial importancia, pues de ello

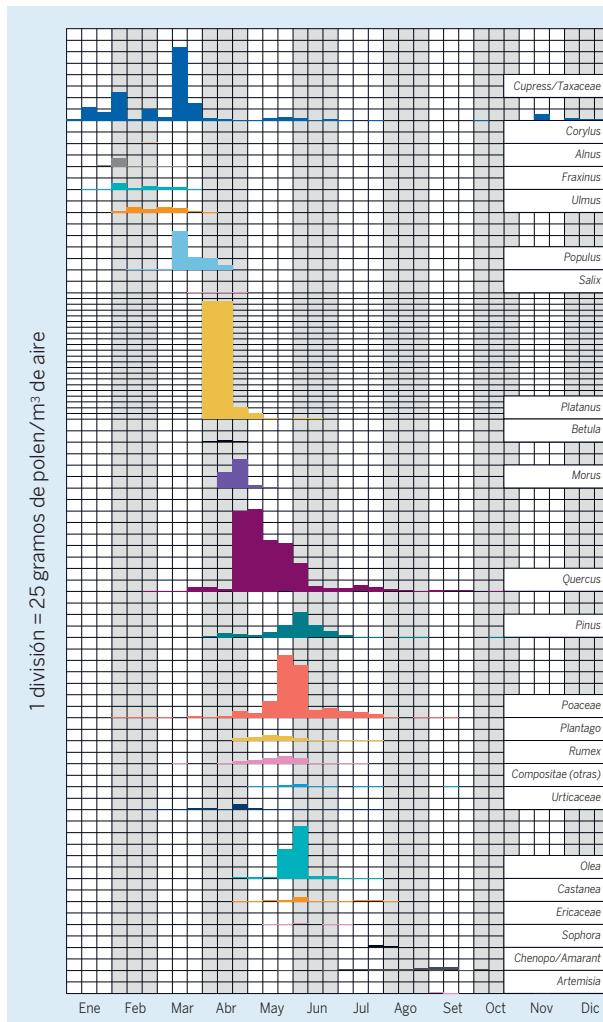


Figura 2. Calendario polínico de Madrid, donde aparecen representados los 23 tipos polínicos más frecuentes encontrados en la atmósfera de Madrid. Se han escogido solo los tipos polínicos que contribuyen al menos en el 0,4 % de los pólenes totales. Para otros calendarios polínicos de España véase: www.polenes.com

dependerá en gran medida la eficacia de la vacunación. Únicamente con una vacuna que contenga el polen o pólenes relevantes en su enfermedad se obtendrán unos resultados satisfactorios.

Además, gracias a los recuentos se podrán planificar mejor los viajes: por ejemplo, un madrileño con asma bronquial estacional moderada causada por alergia al polen del olivo podría visitar Jaén sin ningún problema durante las vacaciones de Semana Santa en abril, pero por el contrario sería peligroso que lo hiciera en mayo o junio. Un ciudadano de Barcelona con asma leve por alergia a pólenes de gramíneas podría presentar una agudización grave si se desplazara a Badajoz durante los meses de mayo y junio.

■ ¿POR QUÉ EN OCASIONES LOS RECUENTOS NO COINCIDEN CON LOS SÍNTOMAS? ¿CÓMO SE DEBEN INTERPRETAR?

Cuando en ocasiones los medios de comunicación alertan acerca de la presencia de elevadas concentraciones del tipo de polen al que el paciente está sensibilizado, y este, por contra, se encuentra bien, ello puede ser debido a los siguientes factores:

- La sintomatología del paciente es producida por otro polen diferente, aunque presente sensibilización al mencionado.
- Aun siendo alérgico al polen que en ese momento se encuentra en el ambiente, las concentraciones no son lo suficientemente altas como para producirle síntomas.

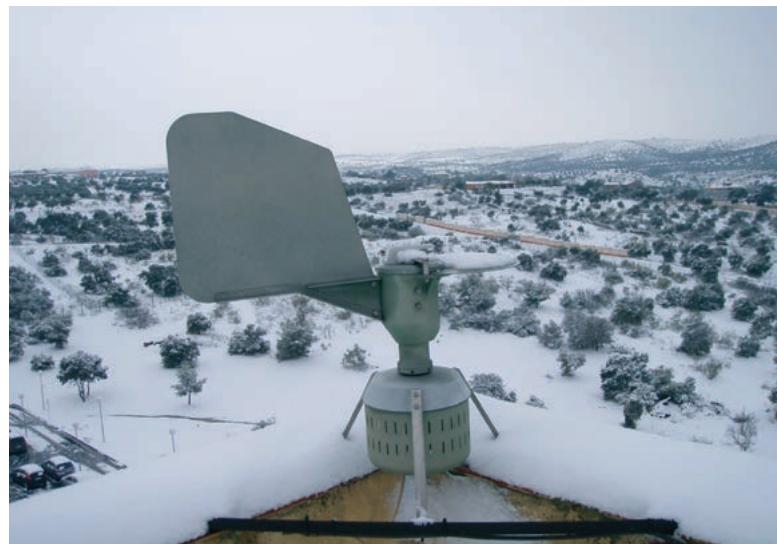
Otras veces, los medios de comunicación indican concentraciones bajas del polen al que el paciente está sensibilizado, y este se encuentra mal. ¿Cuáles podrían ser los motivos?

- Puede que esas concentraciones para el paciente en concreto sí sean altas, ya que es extremadamente alérgico a esos pólenes.
- Puede que los síntomas sean producidos por otro polen diferente, al que el paciente también resulte ser alérgico.
- Puede que el paciente haya estado realizando actividades que aumenten su exposición individual al polen implicado (cortar el césped en el caso de las gramíneas, desplazarse en moto, salir al campo, etc.).
- Puede que las vías aéreas del paciente sigan inflamadas a causa de los pólenes a los que se expuso en los días anteriores.

Cada paciente debe conocer cuál es su umbral de reactivación, es decir, debe aprender qué concentración de polen comienza a provocarle síntomas y, por tanto, extremar las precauciones para evitarla.

No todos los pacientes poseen el mismo umbral de reactivación, «lo que es alto para unos puede ser bajo para otros»; por ejemplo, hay pacientes que con tan solo 5 granos de gramíneas presentan síntomas intensos, y otros que, por el contrario, con 40 granos del mismo tipo de polen no notan nada.

Por ese motivo, los recuentos de pólenes en numerosas ocasiones resultan confusos y poco útiles cuando se expresan en términos como *altos*, *medios* o *bajos*; es mucho mejor que el paciente conozca los recuentos de su localidad en valores cuantitativos, para así poder establecer qué nivel es realmente alto o bajo para él.



Colector Burkard instalado en una azotea, empleado por los especialistas para la detección de pólenes; funciona durante todos los meses del año.

■ ¿DÓNDE PUEDEN OBTENERSE LOS RECUENTOS EN TÉRMINOS CUANTITATIVOS?

La Sociedad Española de Alergología e Inmunología Clínica (SEAIC) cuenta con una red nacional compuesta por casi 60 colectores que realizan recuentos de pólenes de forma ininterrumpida durante todo el año. Esta red está formada principalmente por alergólogos y biólogos quienes, mediante captadores de pólenes situados encima de los edificios, atrapan los pólenes para, luego, mediante el microscopio óptico, identificarlos y cuantificarlos, y expresar posteriormente los recuentos en número de granos de polen/m³ de aire en 24 horas. De este modo, por poner un ejemplo, una concentración de 24 granos de pólenes de gramíneas/m³ de aire lo que está representando es la media aritmética de ese día, pues puede que a lo largo de la jornada esta haya oscilado de 0 a 60 granos.

Con posterioridad, los recuentos serán publicados en términos cuantitativos (véase bibliografía).

■ ¿CÓMO AFECTAN LAS CONDICIONES METEOROLÓGICAS A LOS NIVELES DE PÓLENES?

El agua de la lluvia favorece el crecimiento y desarrollo de todas las especies vegetales y, como consecuencia, provoca un aumento posterior en la producción de pólenes. Sin embargo, la lluvia en el momento de la

polinización de cada especie, limpiará la atmósfera de pólenes. Por tanto, la lluvia ejerce dos acciones diferentes sobre los pólenes, dependiendo de cuando se produzca.

Dentro de las especies alergénicas, las que reciben una mayor influencia por la lluvia son las gramíneas, de manera que, si las lluvias de germinación (otoño e invierno) son muy intensas y no llueve apenas durante la primavera (lluvias de crecimiento), las concentraciones de pólenes de gramíneas serán elevadas.

■ ¿CÓMO INFLUYE LA CONTAMINACIÓN Y EL CAMBIO CLIMÁTICO SOBRE LAS CONCENTRACIONES DE PÓLENES?

Existe una estrecha relación entre la contaminación ambiental y las enfermedades alérgicas causadas por pólenes. Las partículas emitidas durante la combustión de los motores diésel y por las calefacciones, crean un ambiente hostil para las plantas, de modo que al no poder desplazarse como harían otros seres vivos, se defiende de la contaminación modificando su fisiología, produciendo nuevas proteínas denominadas de estrés, que se localizan en el interior de los pólenes, haciéndolos más agresivos. Esto explica por qué son más frecuentes las alergias a pólenes en la ciudad y en las zonas cercanas a las autopistas, que en las zonas rurales, donde hay más plantas.

Además, el aumento del CO₂ y de la temperatura favorece el desarrollo de las plantas, ya que estimula la fotosíntesis y provoca un aumento de la producción de pólenes.

Por último, el aumento de la temperatura ocasiona un adelanto de la floración, y, como consecuencia de ello, se produce un aumento del período de exposición a los pólenes, que, junto al aumento de pólenes y a la presencia de nuevas proteínas en los mismos, explicaría por qué para el año 2030 se podría cumplir la previsión de que uno de cada cuatro españoles sea alérgico a algún tipo de polen.

■ ¿SON ÚTILES LAS MASCARILLAS QUE SE UTILIZAN PARA PREVENIR LA INFECIÓN POR CORONAVIRUS EN LOS PACIENTES ALÉRGICOS A PÓLENES?

Las mascarillas son dispositivos diseñados para proteger a su portador de la inhalación de humos, microorganismos (bacterias, virus) y material particulado transportado por el aire, así como para proteger a los demás cuando el portador pueda contagiar alguna enfermedad. Entre el material particulado que

se encuentra en la atmósfera, están las PM_{2,5} que vienen de la combustión del diésel y del desgaste de neumáticos y frenos, pero sobre todo los pólenes.

Hay 3 variedades de mascarillas: higiénicas, quirúrgicas y de protección.

- Las mascarillas higiénicas están fabricadas con tejidos lavables y no hay completa seguridad de que protejan de infecciones por virus o pólenes.
- Las máscarillas quirúrgicas filtran el aire que se exhala (desde dentro hacia afuera) y atrapan los virus contenidos en las gotas expulsadas al toser y estornudar del que las lleva (5 micras), impidiendo contagiar a los que le rodean. Estas mascarillas no son completamente válidas para los alérgicos aunque atrapen los pólenes, porque no se ajustan adecuadamente a la cara, por lo que pueden pasar por los bordes a la nariz y la boca.
- Las mascarillas de protección, denominadas FFP (del inglés *Filtering Face Piece*), cubren nariz y boca y filtran el aire que se inhala (desde fuera hacia dentro) y retienen las partículas que se encuentran en el aire que respiramos, como los pólenes y los virus. Hay 3 tipos de FFP según la textura del material de filtración, las FFP1 atrapan un 80 % de las partículas mayores de 0,3 micras; las FFP2, atrapan un 92 % y las FFP3, atrapan un 98 % de las mayores de 0,3 micras. Todas tienen una pinza nasal y una forma ergonómica para ajustarse adecuadamente, impidiendo el paso de partículas como pólenes por los bordes. En los alérgicos a pólenes sería suficiente utilizar las mascarillas indicadas como FFP1, aunque las FFP2 y FFP3 son más eficaces. Las mascarillas autofiltrantes con válvula de exhalación permiten mantenerlas durante un mayor tiempo porque disminuyen el calor y la humedad de su interior.

■ ¿CÓMO FUNCIONAN ESTAS MASCARILLAS? ¿SIRVEN PARA TODA CLASE DE POLEN?

Debido a la elevada capacidad de filtración de las mascarillas de protección, con sus microfibra de polipropileno para atrapar los pólenes de la atmósfera, se consideran muy importantes a la hora de reducir la exposición y, por tanto, reducir los síntomas y el consumo de medicación.

Los alérgicos a pólenes se beneficiarán de la utilización de mascarillas cuando, en el exterior, se produzcan niveles elevados del polen de las arizónicas en los meses de invierno, del polen del plátano de sombra, el abedul, las gramíneas, el olivo y la parietaria en primavera, y durante el verano, el polen de la salsola y la parietaria.

El tamaño de los pólenes alergénicos oscila entre las 15 micras de la parietaria y las 35 micras de la arizónica, situándose los de las gramíneas, el plátano de sombra y el olivo en medio, con unas 25 micras. Por tanto, todos los pólenes alergénicos podrán ser retenidos por las mascarillas de protección FFP, porque atrapan partículas de un tamaño de hasta 0,3 micras. Las mascarillas quirúrgicas también retienen los pólenes, porque atrapan partículas de hasta 1 micra, pero debido a que no sellan adecuadamente, no impiden la entrada de pólenes por los bordes de la mascarilla.

BIBLIOGRAFÍA

- ACADEMIA AMERICANA DE ALERGIA, ASMA E INMUNOLOGÍA. Recuentos de pólenes en Estados Unidos. <https://www.aaaai.org/global/nab-pollen-counts>. (Fecha de consulta: 15 de julio de 2020.)
- Recuentos de pólenes en Europa. <https://www.polleninfo.org>. (Fecha de consulta: 15 de julio de 2020.)
- Recuentos de pólenes en Cataluña. <https://lap.uab.cat/aerobiologia/es>. (Fecha de consulta: 15 de julio de 2020.)
- Recuentos de los niveles de pólenes alergénicos en la Comunidad de Madrid. <https://www.comunidad.madrid/servicios/salud/polen>. (Fecha de consulta: 15 de julio de 2020.)
- Recuentos de pólenes en la Comunidad Valenciana. <https://avaic.es/index.php/niveles-de-polen/>. (Fecha de consulta: 15 de julio de 2020.)
- REA (RED ESPAÑOLA DE AEROBIOLOGÍA). http://www.uco.es/rea/pol_abierto.html. (Fecha de consulta: 15 de julio de 2020.)
- SEAIC (SOCIEDAD ESPAÑOLA DE ALERGOLOGÍA E INMUNOLOGÍA CLÍNICA). Recuentos de pólenes en España. <https://www.polenes.com/home>. (Fecha de consulta: 15 julio de 2020.)

CAPÍTULO 8

La alergia al polvo: los ácaros ¿qué son y cómo evitarlos?

Dra. Teresa Carrillo Díaz

Médico especialista en Alergología. Jefe de Sección de Alergología del Hospital Universitario de Gran Canaria Dr. Negrín, Las Palmas de Gran Canaria
Profesora titular de Medicina de la Universidad de Las Palmas de Gran Canaria

Dra. Olalla Verdeguer Segarra

Médico especialista en Alergología. Sección de Alergología del Hospital Universitario de Gran Canaria Dr. Negrín, Las Palmas de Gran Canaria

RESUMEN

- El polvo de casa es la principal fuente de alérgenos del interior de las viviendas y es un ecosistema complejo compuesto de escamas de piel humana, fibras, esporas de hongos, bacterias, virus, pólenes, insectos, derivados dérmicos de animales, restos de alimentos, plantas de interior y ácaros.
- La sensibilización a alérgenos del interior de las viviendas es más importante para el desarrollo de asma que la sensibilización a alérgenos de exterior. Los ácaros domésticos son la fuente principal de alérgenos del polvo de casa.
- Los principales factores ambientales que influyen en la presencia de ácaros son la temperatura (entre 25 y 35 °C) y la humedad relativa (entre el 50 y el 75 %).
- Los sofás y sobre todo los colchones y las almohadas constituyen un excelente micro hábitat para los ácaros, ya que retienen mucha humedad y les proporcionan los tres factores que necesitan para su óptimo desarrollo: calor, humedad y comida (escamas de piel humana).
- Los síntomas de la alergia a los ácaros son, en la mayor parte de los casos, de tipo respiratorio: rinitis y asma. En algunas regiones de nuestro país, la sensibilización a los ácaros afecta a más del 30 % de la población y al 90 % de los pacientes asmáticos.
- Los ácaros son habitantes naturales de nuestro entorno doméstico y su presencia no equivale a una falta de limpieza del hogar. No está claro si el control ambiental estricto puede prevenir esta alergia.
- Se recomienda que los pacientes alérgicos a ácaros eviten tener mascotas de pelo o plumas en sus domicilios.
- La inmunoterapia es el único tratamiento capaz de modificar el curso natural de la enfermedad alérgica. Resulta de gran utilidad en zonas de alta exposición a ácaros.
- El diagnóstico por componentes alergénicos supone una optimización en el uso de la inmunoterapia en cuanto a indicación, eficacia y seguridad.

■ ¿QUÉ ES LA ALERGIA AL POLVO?

Las personas predispuestas a convertirse en alérgicas producen anticuerpos de la clase IgE (inmunoglobulina E) frente a una amplia gama de proteínas presentes en el ambiente, en especial en el interior de edificios y viviendas. En la actualidad, en los países desarrollados, la mayoría de las personas pueden llegar a permanecer hasta un 95 % de su tiempo en espacios cerrados, y muy poco tiempo al aire libre. Es evidente que esta modificación en los hábitos de vida ha implicado cambios en la frecuencia de muchas enfermedades crónicas, con especial incidencia en las enfermedades alérgicas respiratorias. Además, la mayoría de viviendas de los países industrializados, gracias a la mejora de los sistemas de aislamiento, mantienen temperaturas uniformes y cálidas y contienen, por lo general, más muebles que hace 50 años. Cuando permanecemos largos períodos de tiempo en estos ambientes cerrados, respiramos aire rico en sustancias potencialmente alérgicas y a concentraciones muy superiores al exterior, lo que facilita la aparición de alergia al polvo.

■ ¿CÓMO SE PRODUCE LA ALERGIA AL POLVO?

El polvo de casa es la principal fuente de alérgenos del interior de las viviendas, y es un ecosistema complejo compuesto por una mezcla de materia inorgánica y orgánica, que incluye escamas de piel humana, fibras, esporas de hongos, bacterias, virus, pólenes, insectos, derivados dérmicos de animales, restos de alimentos, plantas de interior y ácaros. El material inorgánico que contiene el polvo no produce sensibilización alérgica, mientras que el componente orgánico existente puede actuar como irritante o como alérgeno. Cualquier proteína presente en el polvo se puede comportar como alérgeno si es capaz de estar suspendida en el aire, ser inhalada y llegar hasta las vías respiratorias para inducir una respuesta alérgica mediada por IgE. Es importante saber que la susceptibilidad para padecer enfermedades alérgicas respiratorias depende de la predisposición genética y de la exposición en condiciones adecuadas, es decir, en cantidad y tiempo suficiente, a determinadas sustancias que se comportan como alérgenos.

La sensibilización a alérgenos presentes en el interior de las viviendas es más importante para el desarrollo de asma que la sensibilización a alérgenos de exterior. Aunque se puede ser alérgico a una o más de las sustancias orgánicas presentes en el polvo, los ácaros domésticos son la fuente principal de alérgenos



Figura 1. *Dermatophagoides pteronyssinus* (imagen de lupa)

del polvo de casa, ya que producen potentes alérgenos capaces de sensibilizar e inducir síntomas respiratorios en las personas sensibilizadas.

■ ¿DESDE CUÁNDO SE CONOCE LA ALERGIA AL POLVO?

En 1921, R. Kern reconoció por primera vez el papel del polvo doméstico como alérgeno, al comprobar que muchos de sus pacientes con rinitis o asma tenían pruebas alérgicas positivas cuando utilizaba muestras de polvo obtenidas de sus propias casas. Poco después, en 1928, M. Decker propuso que los ácaros desempeñaban un papel fundamental en la alergia al polvo de las viviendas, aunque no consiguió su crecimiento en las muestras que analizó. A finales de los años cincuenta se logró identificar un gran número de alérgenos en el polvo doméstico, incluidos derivados dérmicos de animales, insectos y hongos. Ya en esa época se sabía que las muestras de polvo procedentes de viviendas de zonas húmedas producían respuestas cutáneas muy intensas sin que se tuviese, sin embargo, una explicación para ello. Por fin los investigadores R. Voorhorst y F. Spieksma, en 1967, descubrieron que la actividad alérgica en las muestras de polvo obtenido en viviendas de Holanda se debía, fundamentalmente, a la presencia de un ácaro, el *Dermatophagoides pteronyssinus* (*D. pteronyssinus*) (figura 1). A partir de ese momento se desarrollan técnicas de cultivo de ácaros y se comienza a usar extractos de estos ácaros para el diagnóstico de la alergia al polvo doméstico.

■ ¿HAY DIFERENCIAS EN LA COMPOSICIÓN DEL POLVO DE UNAS ZONAS A OTRAS?

En los trabajos iniciales de Voorhorst y Spieksma, se describe cómo estos investigadores encontraron que las muestras de polvo procedentes de viviendas holandesas próximas a los canales contenían más de 500 ácaros/gramo de polvo, mientras que las muestras de polvo recogidas en el sanatorio Valbella de la ciudad suiza de Davos (sanatorio en el que ambientó Thomas Mann su famosa obra *La montaña mágica*) contenían cantidades insignificantes de ácaros. Esta diferencia en la concentración era, según ellos, la causa por la cual los niños con asma alérgico por ácaros mejoraban de forma sustancial cuando se les trasladaba a este sanatorio suizo, al disminuir radicalmente el nivel de exposición a los ácaros. Poco tiempo después, la asociación entre el asma y las pruebas cutáneas alérgicas positivas a los ácaros se confirmó en otros países, incluidos Australia, Japón o Brasil; y hoy en día se reconoce a los ácaros del polvo doméstico como la fuente principal de alérgenos en el polvo de casa.

Los ácaros de almacenamiento, o ácaros menores, son una amplia gama de familias, géneros y especies que se encuentran principalmente en alimentos almacenados, cereales, harinas, granjas, graneros y heno. La exposición a estos ácaros, y a sus alérgenos, también puede darse en las viviendas, en especial en aquellas con problemas de humedad. Se han identificado numerosas especies de estos ácaros menores en el polvo de casa, y, por ello, se usa el término ácaros domésticos para todas las especies de ácaros que se pueden encontrar en el medio ambiente doméstico y para las cuales se hayan descrito procesos de sensibilización mediada por IgE.

■ ¿QUÉ SON LOS ÁCAROS?

Los ácaros (*acari* o *acarina*, del griego *akarés*, 'diminuto, que no se corta') son una subclase de arácnidos, de los que existen casi 50.000 especies descritas de un total de entre 100.000 y 500.000 especies que todavía no han sido clasificadas. La mayoría de los ácaros no son visibles al ojo humano y alcanzan unos pocos milímetros de longitud; así, los ácaros del polvo doméstico miden entre 0,2 y 0,5 mm. Constituyen uno de los grupos más antiguos de animales terrestres, ya que se conocen fósiles de hace 400 millones de años, y se encuentran distribuidos por todo el mundo, adaptados para vivir en todos los medios conocidos del planeta. Se han identificado ácaros en altitudes comprendidas entre los 5.000 m sobre el nivel del mar y los 4.000 m de profundidad, y son especialmente abundantes en áreas costeras. El rango de temperatura para su reproducción es muy amplio (5-30 °C), aunque

la temperatura óptima es de 25 °C. Algunas especies se han adaptado para vivir en manantiales, en los que soporan muy bien el intenso calor de las aguas termales en regiones volcánicas, mientras que otras lo han hecho en aguas polares, y toleran temperaturas extremas.

Los ácaros abundan, sobre todo, en lugares de mucha vegetación, entre los productos de desecho en descomposición y en asociación con musgos y líquenes; de hecho, en zonas boscosas pueden llegar a constituir entre el 70 y el 90 % del total de la población del suelo, y desempeñar un papel esencial tanto en los procesos de descomposición como en la integración al suelo de la materia orgánica. Además, los ácaros se encuentran de forma habitual en los domicilios, especialmente en colchones, almohadas y alfombras. Este alto grado de diversidad de hábitats se corresponde con un elevadísimo grado de variabilidad de formas, tamaños, estructuras y comportamiento.

■ ¿QUÉ ÁCAROS SON RELEVANTES PARA PRODUCIR ALERGIA?

Se calcula que solo 25 de las más de 40.000 especies de ácaros descritas, están relacionadas con enfermedades alérgicas en el ser humano. Los ácaros implicados con más frecuencia en procesos alérgicos pertenecen al orden *Astigmata*, en el cual únicamente tres superfamilias son las responsables de causar problemas alérgicos:

- *Pyroglyphoidae*: a esta familia pertenecen el *Dermatophagoides pteronyssinus*, *Dermatophagoides farinae* y *Euroglyphus maynei*, que son sin lugar a dudas los causantes de la inmensa mayoría de sensibilizaciones alérgicas en Europa y Estados Unidos.
- *Acaroidae*: *Acarus siro* y *Tyrophagus putrescentiae* son las especies relevantes dentro de esta familia.
- *Glycyphagidae*: *Blomia tropicalis* y *Lepidoglyphus destructor* se reconocen cada vez con más frecuencia como responsables de cuadros alérgicos.

Estos ácaros son inofensivos para el hombre y son sus residuos fecales los que poseen un gran poder alergénico. Su ciclo de crecimiento (de huevo a adulto) es de 25 días a 25 °C, y la mayoría de ellos viven entre dos y tres meses, a lo largo de los cuales realizan una o dos puestas de huevos que suelen contener entre 20 y 40 unidades.

■ ¿CUÁL ES EL HÁBITAT DE LOS ÁCAROS?

Los ácaros causantes de enfermedad alérgica se localizan preferentemente en dos diferentes hábitats: viviendas y almacenes.



Figura 2. *Dermatophagoides farinae* (imagen de lupa)

Los principales factores ambientales que influyen en la presencia de ácaros son: la temperatura y la humedad relativa. La temperatura óptima oscila entre 25 y 35 °C.

La humedad relativa óptima para el *D. pteronyssinus* es superior al 75 % y para el *D. farinae* (figura 2) oscila entre el 50 y el 60 %. La proliferación en estas condiciones es más rápida que a temperatura y humedad inferiores. La presencia de hongos facilita también el desarrollo de los ácaros, probablemente por la digestión previa que realizan estos sobre los lípidos con los que a su vez se alimentan.

Las especies que invaden las viviendas se denominan ácaros domésticos o del polvo de la casa, y pertenecen mayoritariamente a la familia *Pyroglyphidae*. Conviven con el hombre ya que se alimentan de las descamaciones dérmicas que este pierde (en torno a 1 gramo al día) o de la de los animales de compañía. Su hábitat principal es el interior de las viviendas, encon-

trándose en mayor número en los colchones, sofás y en muebles revestidos de tela. En España se aíslan principalmente *D. pteronyssinus* y *D. farinae*.

Las especies que se encuentran en almacenes se denominan ácaros de depósito o de almacenamiento. En España destacan por su presencia los siguientes: *Acarus siro*, *Tyrophagus putrescentiae* (figura 3A) y *Lepidoglyphus destructor* (figura 3B). Se alimentan principalmente de granos y de otras partículas de comida presentes en el polvo doméstico, y su hábitat principal son los graneros y, en general, los almacenes de alimentos. Sin embargo, en determinadas circunstancias favorables, pueden proliferar en gran número en el interior de las viviendas. En las zonas donde se almacenan alimentos ricos en proteínas, como jamón o queso, se encuentra, sobre todo, el *Tyrophagus putrescentiae*. A su vez el *Lepidoglyphus destructor* se aísla fácilmente en almacenes de cereales y es, además, un género muy común en el norte de España, en especial, en Galicia. El ácaro de depósito más frecuente en los domicilios de zonas tropicales y en las islas Canarias es la *Blomia tropicalis*.

■ ¿EN QUÉ ZONAS DE LAS CASAS ABUNDAN LOS ÁCAROS?

Dentro de las casas los ácaros se han aislado en las sábanas, almohadas, alfombras, cortinas, muebles blandos, peluches y colchones. Los sofás y sobre todo los colchones constituyen un excelente microhábitat para la fauna acarina ya que, dada la profundidad de su relleno, retienen mucha humedad, proporcionándoles los tres factores que necesitan para su óptimo desarrollo: calor (procedente de la transpiración del que duerme) y comida (escamas de piel humana). La humedad es el principal factor limitante para su desarrollo;



Figura 3. A) *Tyrophagus putrescentiae* (imagen de lupa); B) *Lepidoglyphus destructor* (imagen de lupa)



los niveles óptimos de humedad relativa son del 75 % a 15 °C. Estos valores se alcanzan fácilmente en los colchones mientras están ocupados, un promedio de ocho horas al día. El calor y la transpiración de sus ocupantes producen un aumento en su temperatura que alcanza 25-30 °C, y su humedad relativa se incrementa en un 5-8 %. De ese modo, durante esas 8 horas al día, los ácaros de los colchones encuentran unas condiciones favorables de desarrollo. Este tiempo puede ser mayor si la cama se hace de modo inmediato, sin ventilación previa, por lo que se puede mantener cierto grado de temperatura y humedad durante casi 16 horas.

En los domicilios de zonas con climas templados, el número de ácaros varía según las estaciones, con cifras bajas al comienzo del verano, una elevación progresiva a medida que se aproxima el otoño, y posterior descenso en otoño-invierno. No obstante, el hecho de que los pacientes empeoren en los meses de otoño no siempre se puede atribuir a los ácaros, ya que es una estación en la que también hay más hongos, y además coincide con la vuelta de los niños a los colegios, por lo que se producen más infecciones por virus.

En los meses de verano, al no utilizarse calefacción y ventilarse más el domicilio, aumenta la humedad relativa del aire. En cambio, durante el invierno, las puertas y ventanas se abren menos y, junto al empleo de calefacciones, se crea un clima cálido, pero muy seco, en el interior, nada favorable para su crecimiento. En los dormitorios, sin embargo, el uso diario de los colchones les permite sobrevivir en mejores condiciones que en las alfombras.

A pesar del descenso del número de ácaros vivos en los meses de invierno, las partículas alergénicas producidas por ellos permanecen en el ambiente y descienden de modo más gradual. Así, aunque el número de ácaros muestre fluctuaciones durante el año, los síntomas causados por sus alérgenos suelen ser perennes.

■ ¿CUÁL ES LA CAUSA DE LA ALERGIA A LOS ÁCAROS?

Las partículas fecales producidas por los ácaros son la principal fuente de alérgenos. Cada ácaro puede producir diariamente unas 20 partículas fecales con capacidad de provocar síntomas alérgicos, incluso tras la muerte del ácaro. En los últimos años se ha avanzado extraordinariamente en el estudio de las características de los alérgenos de los ácaros y se han identificado más de veinte grupos moleculares diferentes, muchos de ellos proteínas extracelulares con actividad enzimática.

En estudios recientes se ha comprobado que, para producir asma, los niveles críticos de ácaros del polvo doméstico se encuentran entre 100 y 500 ácaros por

gramo de polvo o, lo que es lo mismo, una tasa de Der p1 (alérgeno mayor del *D. pteronyssinus*) igual o mayor a 2 micras por gramo de polvo doméstico.

Los alérgenos procedentes de los ácaros solo se pueden detectar en el aire durante las actividades que producen turbulencia, tales como pasar el aspirador o sacudir la ropa de la cama. Cada ácaro puede poner de 20 a 50 huevos, y producir una nueva generación, aproximadamente, cada 21 días. De este modo los ácaros, vivos y muertos, pueden encontrarse por centenares en cada gramo de polvo doméstico, en especial en el colchón, la almohada y la ropa de cama. Este hecho puede explicar que la mayoría de los pacientes alérgicos a los ácaros no relacionen la exposición al polvo con las agudizaciones de sus síntomas respiratorios. Y es que realmente los ácaros actúan más como fuente crónica y acumulativa de alérgenos que causan inflamación-hiperreactividad bronquial, que como desencadenantes de crisis agudas de rinitis o asma.

■ ¿CÓMO SE MANIFIESTA LA ALERGIA A LOS ÁCAROS?

Los síntomas de la alergia a los ácaros son, en la mayoría de casos, de tipo respiratorio: rinitis y asma. En algunas regiones de nuestro país la sensibilización a los ácaros afecta a más del 30 % de la población y al 90 % de los pacientes asmáticos.

En el caso de la rinitis el paciente sufre episodios, preferentemente matutinos al levantarse de la cama, de estornudos en salva (más de 10 estornudos consecutivos), picor nasal, hidrorrea copiosa (goteo nasal) y congestión nasal intensa. Estos síntomas suelen ceder al abandonar el domicilio para reaparecer por la noche al acostarse, o cuando manipula grandes cantidades de polvo. Aproximadamente un 30 % de estos pacientes puede presentar también síntomas de asma que se manifiestan en forma de accesos de tos, opresión torácica, sibilancias e intolerancia al ejercicio físico o a la risa. Los síntomas suelen ser perennes, es decir, se producen durante todo el año, aunque pueden experimentar exacerbaciones en primavera y en otoño. Los síntomas oculares son menos frecuentes que en la alergia al polen.

Pero no solo ocasionan síntomas respiratorios. También pueden desempeñar un papel importante en la patogenia y en las exacerbaciones de la dermatitis atópica, son capaces de contaminar determinados alimentos elaborados con harinas enriquecidas utilizadas para rebozados o repostería y producir cuadros de anafilaxia (la manifestación más grave de la alergia), y están relacionados con la alergia a mariscos por reactividad cruzada con algunos alérgenos de los mismos.

■ ¿CÓMO SE DIAGNOSTICA LA ALERGIA A LOS ÁCAROS?

Como en cualquier otro proceso alérgico, el interrogatorio médico es fundamental y con frecuencia suficientemente orientativo. La exploración física ha de incluir la observación de la mucosa nasal mediante rinoscopia anterior, la auscultación respiratoria y la observación de la piel. Para establecer un diagnóstico de certeza, el especialista en Alergología debe realizar las pruebas alérgicas *prick-test* con una selección de alérgenos que varían de unas regiones a otras. Son pruebas sencillas, rápidas y muy fiables cuando se realizan por personal experimentado. En algunos casos, además, será necesario efectuar determinaciones de IgE específica en sangre y, más raramente, estudios de exposición controlada al alérgeno, ya sea a nivel nasal, ocular o bronquial.

■ ¿SE PUEDE PREVENIR LA ALERGIA A LOS ÁCAROS?

Los ácaros son habitantes naturales de nuestro entorno doméstico y su presencia no significa una falta de limpieza del hogar. No está claro si el control ambiental puede prevenir la alergia a los ácaros, y los datos existentes sugieren que la prevención primaria no es posible. Los estudios demuestran que la aplicación de medidas de control ambiental sí puede ser beneficiosa sobre la aparición y la gravedad del asma, y en cambio no parece que sea muy útil en cuanto a prevenir o retrasar la aparición de la sensibilización a los ácaros, sobre todo en zonas donde existe una gran exposición a sus alérgenos (p. ej., en las islas Canarias o en Galicia).

■ ¿QUÉ MEDIDAS DE CONTROL AMBIENTAL SON EFICACES?

Para que las medidas de control ambiental sean efectivas, antes de su aplicación es necesario conocer el medio ambiente del paciente, incluido su grado de exposición, de sensibilización y la gravedad de su enfermedad alérgica. Se ha demostrado que cuanto más intensa es la sensibilización del paciente a los ácaros, más se beneficiará con estas medidas de control ambiental, si bien, para que sean efectivas, su aplicación ha de ser muy estricta. Distinguimos dos tipos de medidas:

- Medidas muy eficaces: evitar en el domicilio alfombras, moquetas, tapicería y papel pintado; eliminar



Cuando el niño es alérgico a los ácaros, es aconsejable, entre otras medidas, retirar de su habitación las alfombras, peluches, cortinas y todos los objetos que acumulen polvo.

del dormitorio todos los objetos que acumulen polvo; utilizar fundas antiácaros en el colchón y la almohada (además el colchón y la almohada deben aspirarse durante 10 minutos una vez al mes y exponerlos al sol durante 30 minutos 2 o 3 veces al año); lavar con agua caliente (a más de 50 °C) las sábanas y las mantas al menos una vez a la semana; utilizar aspiradores con filtro de alta eficiencia (HEPA); limpiar con frecuencia muebles y suelos; las superficies deben limpiarse con un paño o bayeta húmeda; realizar una limpieza periódica de sofás y butacas; revisar periódicamente el domicilio y reparar los problemas de humedad que se detecten; reducir la humedad relativa en toda la casa, o al menos en el dormitorio, por debajo del 50 % (el uso regular de un deshumidificador consigue reducir la población acarina de manera significativa). Se aconseja, asimismo, el lavado de la ropa que lleve tiempo guardada antes de utilizarla.

- Medidas de eficacia intermedia: uso de filtros de aire para retener alérgenos de ácaros, utilización de acaricidas y de aire acondicionado.

■ LOS PACIENTES ALÉRGICOS A ÁCAROS ¿PUEDEN TENER MASCOTAS EN SU DOMICILIO?

Es preferible que los pacientes alérgicos a ácaros eviten tener mascotas de pelo o plumas en casa, ya que, como se ha comentado anteriormente, los ácaros se alimentan de descamaciones dérmicas procedentes de humanos y también de animales (escamas, pelo, etc.).

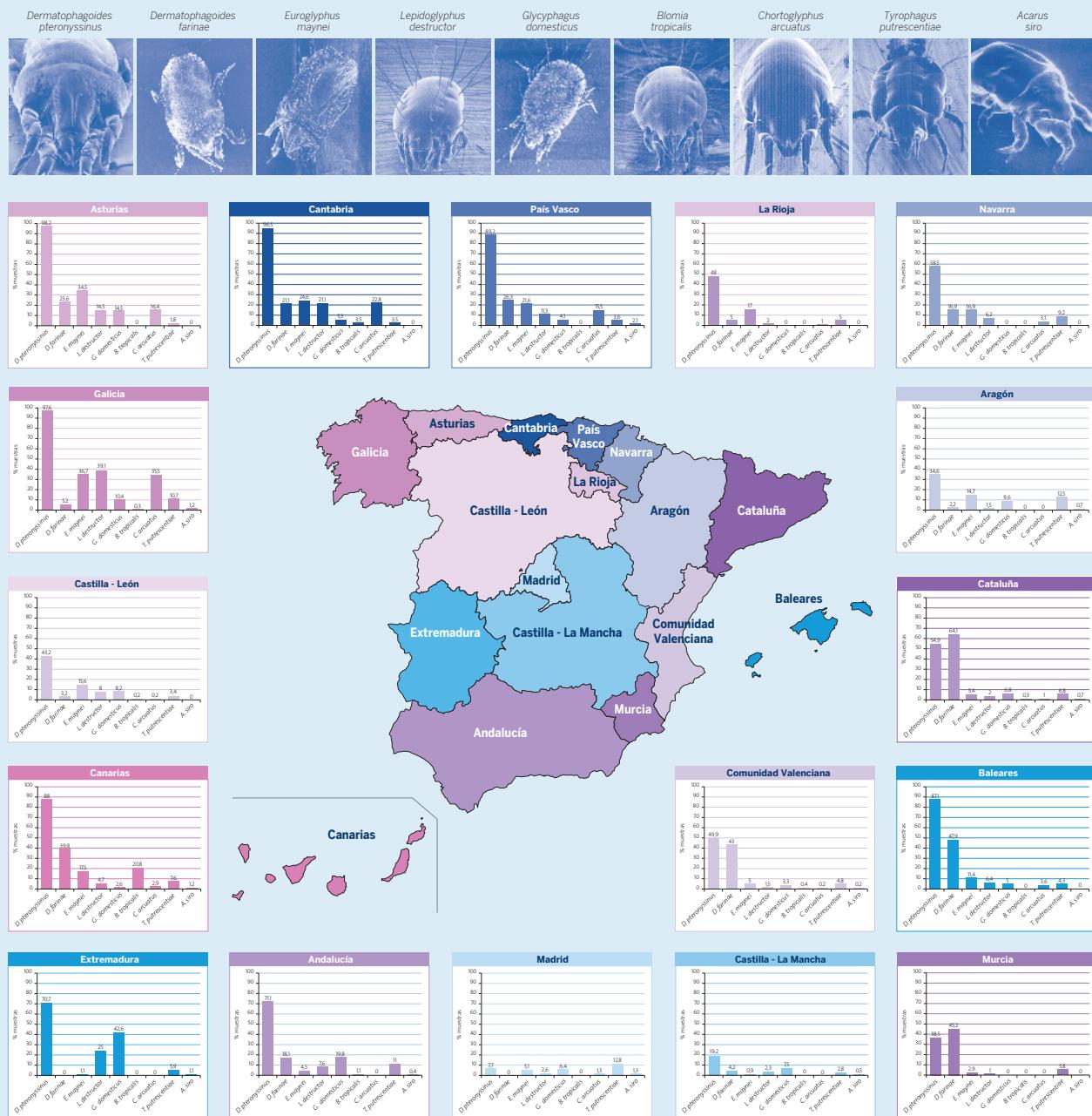


Figura 4. Mapa acarológico de España. Frecuencia de aparición de las principales especies identificadas

por lo que la población de ácaros dentro del domicilio será mayor.

species de ácaros (figura 4). En caso de prescribirse inmunoterapia, el alergólogo debe tener en cuenta los ácaros más prevalentes en la zona.

■ ¿HAY DIFERENCIAS EN LA FRECUENCIA DE APARICIÓN DE LAS DISTINTAS ESPECIES DE ÁCAROS?

Sí. En España existen importantes diferencias en cuanto a la frecuencia de aparición de las distintas

■ ¿QUÉ TRATAMIENTOS SON ÚTILES EN LA ALERGIA A LOS ÁCAROS?

Además de las medidas de evitación de los ácaros mencionadas más arriba, en la actualidad se dispone

de un buen número de medicamentos que alivian y controlan los molestos síntomas que provoca este tipo de alergia. Asimismo, en pacientes correctamente diagnosticados, y en función de la evolución de sus síntomas alérgicos, el alergólogo puede prescribir, además, un tratamiento con vacunas hiposensibilizantes de ácaros con objeto de tratar de forma integral su afección de base.

■ ¿DEBEN VACUNARSE TODOS LOS PACIENTES ALÉRGICOS A ÁCAROS?

No. La indicación de inmunoterapia debe emitirla un especialista y siempre será individualizada en función de las pruebas diagnósticas, el tipo y la gravedad de los síntomas, la evolución de la enfermedad, la exposición al alérgeno y la respuesta al tratamiento sintomático. Por tanto, las vacunas no son necesarias en todos los pacientes alérgicos a ácaros. Por lo general, si los síntomas son leves y aislados, responden bien al tratamiento sintomático, o si las medidas de evitación son eficaces, las vacunas no serán necesarias. Pero, si por el contrario, los síntomas son intensos o frecuentes, como suele ocurrir en zonas de elevada exposición a ácaros, el tratamiento con vacunas no debe demorarse, ya que su efecto es mayor cuanto antes se inicie. Además, está demostrado que la inmunoterapia disminuye el riesgo de asma en pacientes con rinitis o rinoconjuntivitis.

■ ¿ES EFICAZ LA INMUNOTERAPIA COMO TRATAMIENTO DE LA ALERGIA A ÁCAROS?

La inmunoterapia es el único tratamiento que combate la causa de la enfermedad, ya que modifica la respuesta inmunológica del paciente y consigue que, con la exposición al alérgeno, los síntomas sean menos intensos o, incluso, desaparezcan. El porcentaje de éxito es muy alto si se escoge bien al paciente y la vacuna que

se va a administrar, de modo que se consigue que el paciente disminuya o incluso abandone su tratamiento de base, lo que mejora de forma sustancial su calidad de vida. Se ha sugerido que la inmunoterapia puede modificar el curso evolutivo de la enfermedad, y evitar que se desarrolle alergia a otras sustancias.

En este sentido, la práctica alergológica ha experimentado en los últimos años un importante avance gracias a la llegada del diagnóstico molecular o por componentes alergénicos. Estos componentes, constituyen importantes dianas diagnósticas y terapéuticas que permiten que el paciente reciba un tratamiento personalizado y, por tanto, más eficaz, seguro y preciso.

■ BIBLIOGRAFÍA

- CARRILLO, T., J. CUMPLIDO, y P. VERDÚ. «Alergia a los ácaros del polvo». En S. Quirce y J. Quiralte, eds. *Las bases alérgicas del asma*. Barcelona: MRA Ediciones, 2009, 89-101.
- FERNÁNDEZ CALDAS, E., J. CÁRNES SÁNCHEZ, y V. IRAOLA CALVO. «Alérgenos de interior». En S. Quirce, T. Carrillo y J. Olaguibel, eds. *Asma bronquial*, t. 1. Barcelona: MRA Ediciones, 2005, 169-186.
- MORAL DE GREGORIO, A. J., P. CARRETERO ANÍBARRO, M. B. MATEO BORREGA, y J. J. ZAPATA YÉBENES. «Principales alérgenos de interior». En I. J. Dávila, I. Jáuregui, J. M. Olaguibel y J. M. Zubeldia, eds. *Tratado de alergología*. 2.^a ed., t. 1. Madrid: Ergon, 2016, 283-306.
- PLATTS-MILLS, T. «Indoor allergens». En F. Adkinson, B. Bochner, W. Busse, S. Holgate, R. Lemanske y E. Simons, eds. *Middleton's Allergy. Principles and Practice*. 7.^a ed. Filadelfia: Mosby, 2009, 539-555.
- PLATTS-MILLS, T., y J. WOODFOLK. «Dust mites and asthma». En A. Kay, A. Kaplan, J. Bousquet y P. Holt, eds. *Allergy and Allergic Diseases*, 2.^a ed. Hong Kong: Blackwell Publishing, 2008, 988-996.
- SÁNCHEZ-BORGES, M., E. FERNANDEZ-CALDAS, W. R. THOMAS, M. D. CHAPMAN, B. W. LEE, L. CARABALLO, et al. «International consensus (ICON) on: clinical consequences of mite hypersensitivity, a global problem». *World Allergy Organ J*, 10 (2017): 14.

CAPÍTULO 9

La alergia a la humedad: los hongos ¿qué son y cómo evitarlos?

Dr. Carlos J. Senent Sánchez

Médico especialista en Alergología. Jefe de Servicio de Alergología del Hospital Virgen del Valle, Toledo

Dra. Gemma Tapia de Pedro

Médico especialista en Alergología. Servicio de Alergología del Hospital Virgen del Valle, Toledo

RESUMEN

- Los hongos constituyen un grupo complejo de seres microscópicos, dotados de núcleo, generalmente pluricelulares (salvo las levaduras), que se agrupan en el reino *Fungi*, distinto e independiente del que engloba a las plantas y los animales.
- Se conocen decenas de miles de especies, de las cuales solo unas pocas son capaces de provocar enfermedades alérgicas.
- Los cuatro hongos más importantes en este aspecto son *Alternaria*, *Cladosporium*, *Aspergillus* y *Penicillium*.
- Son ubicuos, ya que pueden encontrarse en casi todas las regiones del planeta, tanto en el aire ambiente como en las viviendas.
- Son responsables de numerosos casos de rinitis, rinoconjuntivitis y asma de carácter crónico y sin clara estacionalidad, aunque también pueden producir otras enfermedades alérgicas más raras, como las neumonitis por hipersensibilidad y las micosis broncopulmonares alérgicas.
- El diagnóstico de estos procesos no es fácil, y debe dejarse en manos del alergólogo, quien se basará en la historia clínica, las pruebas cutáneas, el análisis de la presencia de anticuerpos de la clase IgE en el suero del paciente frente a los hongos y, en raros casos, en las pruebas de provocación (conjuntival, nasal o pulmonar).
- La prevención es tarea harto difícil, dada su presencia universal, por lo que se recomienda evitar los lugares donde las concentraciones de esporas pueden ser elevadas y tomar una serie de medidas de higiene ambiental en los domicilios, para así disminuir al máximo la colonización por hongos.
- Para controlar las manifestaciones clínicas de la enfermedad alérgica por hongos se utilizarán los fármacos necesarios (antihistamínicos, corticoides, broncodilatadores, antileucotrienos, etc.).
- El empleo de vacunas antialérgicas en casos seleccionados es la única forma de modificar el curso de la enfermedad, aunque este es un campo en el que cabe previsiblemente esperar avances importantes en los próximos años, debido a la progresiva introducción de vacunas compuestas por alérgenos individualizados.

■ ¿QUÉ SON LOS HONGOS?

En general hablamos indistintamente de hongos y setas y consideramos que existen dos grupos: los comestibles y los venenosos. Sin embargo, los hongos son unos organismos muy particulares y diversos, y las setas son solo las fructificaciones o los cuerpos fructíferos de ciertos hongos. Si hicieráramos un símil con las plantas, los hongos serían el árbol y las setas, sus frutos.

Los hongos son un grupo variado y heterogéneo de seres cuya compleja clasificación la estudia la ciencia denominada *micología*. Podemos apuntar una serie de características comunes a estos seres vivos:

- Sus células poseen núcleo, donde se encuentran los cromosomas; es decir, son organismos eucariotas.
- Aunque hay especies, como las levaduras, con un único núcleo, generalmente son organismos multinucleados.
- En ocasiones el cuerpo, también llamado *talo*, es unicelular con varios núcleos; otras veces está dividido en varias células (hifas) con aspecto filamento y se denomina *micelio*.
- El talo puede no tener pared (desnudo) o tenerla de quitina o celulosa.
- Se reproducen por esporas (al igual que las algas), que pueden ser fijas o móviles, sexuales o asexuales. Su tamaño oscila entre 2-3 µm hasta 500 µm, con un promedio de 2-10 µm. En muchas ocasiones, las esporas se producen en formaciones microscópicas, aunque en otras no es así. De hecho, como se ha mencionado antes, las setas no son sino plataformas para dispersar las esporas al medio ambiente.
- A diferencia de las plantas, no poseen clorofila y se alimentan por absorción de nutrientes de su entorno.
- Se conocen aproximadamente 500.000 especies de hongos, aunque probablemente existan entre 1 y 1,5 millones de ellas.
- La inmensa mayoría de los hongos son saprofitos, descomponen la materia muerta. Varios miles de especies provocan parasitación y enfermedades en las plantas; unas decenas de especies provocan infección en el hombre (micosis) y solo unas cuantas (menos de 50 especies, probablemente) son capaces de desencadenar enfermedades alérgicas. Por todas las características descritas, actualmente se considera que estos microorganismos están más cercanos a los animales (reino *Animalia*) que a las plantas (reino *Plantae*), aunque se clasifican en un reino aparte denominado *Fungi*.

Este reino *Fungi* donde hoy se encuadran los denominados hongos verdaderos se divide en cuatro filos,

Tabla 1. Fuentes de esporas fúngicas

Fuera de las viviendas
Hojas en descomposición (bosques, invernaderos, pilas de compost)
Pastos, césped, heno, paja, granos y harinas (cortar el césped, segar, cosechar, y trabajar en graneros, establos, molinos, panaderías)
Tormentas de aire con polvareda (reflotan las esporas)
Dentro de las viviendas
Casas de veraneo, cerradas gran parte del año
Sótanos o bodegas húmedas
Cuartos de baño con ventilación insuficiente
Papeles pintados y frisos sobre paredes húmedas
Manchas de humedad (manchas negras) en las paredes
Marcos de ventanas con condensación importante
Materiales textiles con humedad
Alimentos almacenados
Humidificadores y sistemas de aire acondicionado

a saber: *Chytridiomycota*, *Basidiomycota*, *Zygomycota* y *Ascomycota*.

Esta clasificación agrupa los hongos que tienen una reproducción sexual. Dado que un elevado número de especies solo se reproducen de forma asexual, se ha creado una categoría de hongos imperfectos o *Deuteromycotina*, entre los cuales se encuentra la gran mayoría de los que son patógenos para el hombre y los animales. Son numerosos los hongos que comparten ambos tipos de reproducción y se integran simultáneamente en dos divisiones diferentes. En micología médica se suele emplear el nombre que identifica la forma de reproducción asexual, dejando el resto de las complejidades de la taxonomía de los hongos a los micólogos.

■ ¿ES LO MISMO ALERGIA A LOS HONGOS, A LOS MOHOS O A LA HUMEDAD?

Los hongos que forman micelio, es decir los denominados hongos filamentosos o miciliares, son los denominados *mohos*. Los mohos carecen de estructuras macroscópicas reproductivas, pero pueden formar colonias visibles (típicas manchas de humedad en las paredes, o la clásica pelusa que se forma en los alimentos) u otros tipos de crecimiento vegetativo.

Podemos afirmar que los hongos alergénicos, es decir, los causantes de enfermedades alérgicas, son todos ellos mohos.

Se denomina *humedad ambiental* a la cantidad de vapor de agua presente en el aire. Se puede expresar de forma absoluta mediante la humedad absoluta, o de forma relativa mediante la humedad relativa o grado de humedad.

Es correcto hablar de alergia a los hongos, y de hecho es el término más extendido, aunque sería más específico si habláramos de alergia a los mohos. En lenguaje no científico se suele hablar de *alergia a la humedad*, debido a que en la mayor parte de los casos los mohos crecen y se reproducen en ambientes con elevada humedad, pero es evidente que esta *per* se no desencadena ningún proceso alérgico.

■ ¿DESDE CUÁNDO SE CONOCE LA ALERGIA A LOS HONGOS?

Los médicos hipocráticos ya hablaban de enfermedades compatibles con la alergia a los mohos, aunque la primera descripción de que se tiene conocimiento data de comienzos del siglo XVIII, cuando sir John Floyer en 1726 asoció los síntomas asmáticos de una serie de personas con el hecho de haber visitado unas bodegas donde había una elevada humedad y gran cantidad de mohos.

Charles Blackley, a quien debemos la identificación de los pólenes como alérgenos causantes de rinitis y asma estacional, describió también la aparición de *catarro bronquial* tras la inhalación de esporas de *Chaetomium* y *Penicillium*.

En 1924 Van Leeuwen relacionó la aparición de síntomas asmáticos en la población con la presencia de esporas fúngicas. Como curiosidad cabe señalar que este investigador trabajaba en el hospital St. Mary de Londres, y su laboratorio estaba situado justo debajo de donde trabajaba el Dr. Alexander Fleming. Al parecer, este último dejó la ventana de su laboratorio abierta cuando salió para acudir a una jornada cinegética, ya que era un gran aficionado a la caza. Entonces se produjo fortuitamente la contaminación de sus cultivos de *Staphylococcus aureus* con esporas de *Penicillium* procedentes del laboratorio de Van Leeuwen. La observación de que la contaminación por este hongo inhibía el crecimiento de las colonias de la bacteria en el medio de cultivo fue el origen del descubrimiento de la penicilina.

En la década de 1930 Prince y Feinberg observaron que en el aire había una gran cantidad de esporas fúngicas y demostraron que muchos de sus pacientes asmáticos presentaban pruebas cutáneas positivas con los extractos de hongos.

Por último, se demostró que la inhalación de esporas de determinados hongos (*Alternaria* o *Penicillium*) en

concentraciones similares a las existentes en el medio ambiente podía provocar asma en pacientes sensibilizados.

■ ¿DÓNDE HABITAN LOS HONGOS, Y DE QUÉ FACTORES DEPENDE SU CRECIMIENTO Y DISPERSIÓN?

El tiempo húmedo favorece el crecimiento de los hongos, mientras que el tiempo soleado y ventoso, la diseminación de las esporas; la nieve reduce considerablemente ambos hechos. En climas cálidos y húmedos los hongos están presentes en gran cantidad a lo largo de todo el año. En zonas templadas, las esporas de hongos se encuentran en su mayor concentración a finales de verano.

La concentración de esporas en el aire es muy variable (200-1.000.000/m³ de aire); puede superar de 100 a 1.000 veces a la cantidad de granos de polen presentes en la atmósfera, y depende en gran medida de las condiciones de temperatura, humedad y corrientes de aire.

Los recuentos de esporas son generalmente más bajos en los interiores que en el exterior. Las esporas en el interior de las viviendas proceden del exterior y de posibles focos de crecimiento interior.

Puesto que los hongos son capaces de descomponer, degradar y aprovechar la celulosa, el almidón y la materia orgánica, la presencia de estas favorece su crecimiento (graneros, establos, invernaderos, silos, almacenes de alimentos, etc.).

En el interior, la humedad es el factor decisivo para el crecimiento de los hongos, de ahí el uso común de la frase *alergia a la humedad*. Como norma general, se debe advertir al paciente diagnosticado de alergia a hongos que evite todos los lugares cerrados donde se perciba el clásico olor a moho (figura 1).

Los hongos que crecen en los humidificadores o en los filtros de los sistemas de aire acondicionado se pueden diseminar con facilidad por toda la vivienda y el edificio, por lo que se consideran uno de los responsables principales del *síndrome del edificio enfermo*, aunque sería mejor denominarlo *síndrome del edificio que hace enfermar*.

■ ¿QUÉ HONGOS PRODUCEN ALERGIA?

Pese a la enorme cantidad de especies de hongos presentes en la atmósfera, son escasos los que tienen una verdadera importancia clínica como productores de enfermedades alérgicas.

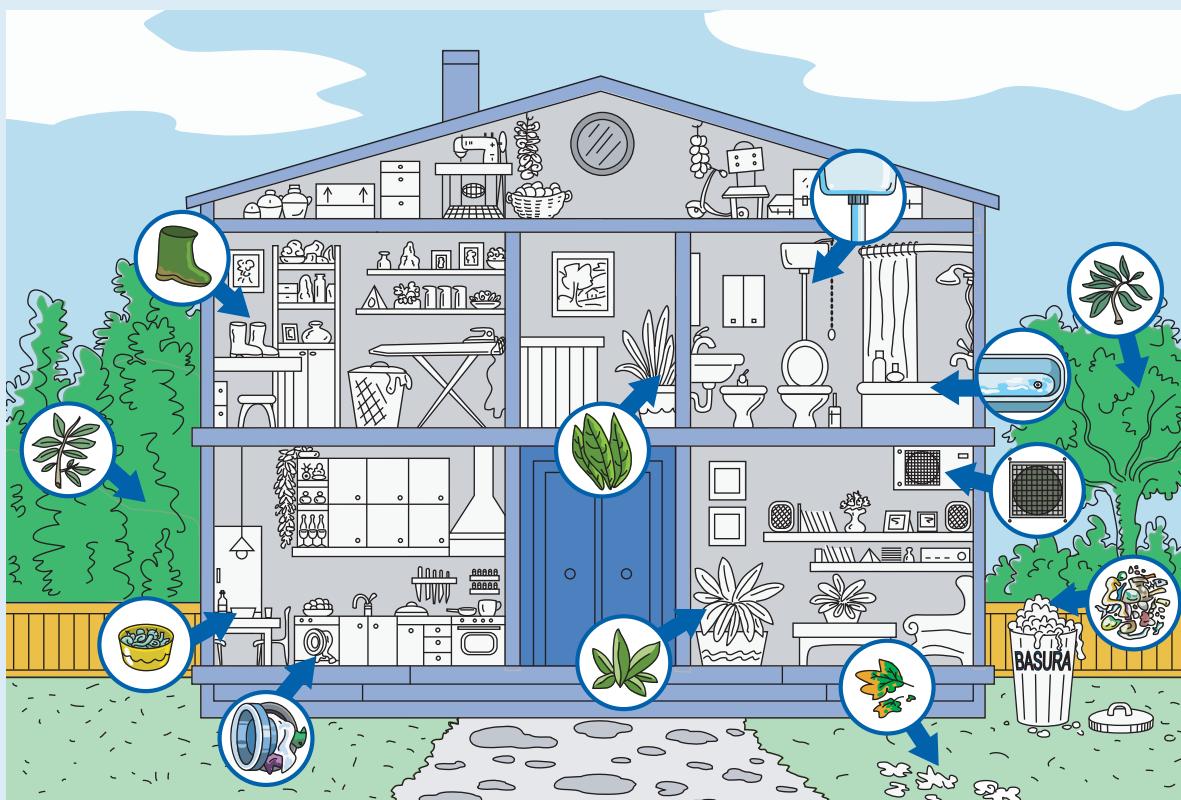


Figura 1. Lugares propicios para el crecimiento de hongos en el domicilio

Se podría afirmar que los principales hongos alergénicos pertenecen a menos de una docena de géneros, a saber: *Alternaria*, *Aspergillus*, *Cladosporium*, *Penicillium*, *Helminthosporium*, *Epicoccum*, *Fusarium*, *Rhizopus* y *Mucor*.

De todos estos géneros, los cuatro primeros son los que tienen verdadera importancia clínica.

Alternaria y *Cladosporium* están considerados como hongos de presencia predominante en el exterior. *Penicillium* y *Aspergillus*, sin embargo, son más abundantes en el interior de las viviendas.

El género *Alternaria* es probablemente el más importante desde el punto de vista alergológico. La especie *Alternaria alternata* o *tenuis* es una de las más abundantes en nuestro país y también la más estudiada (figura 2).

Predomina en ambientes exteriores; la liberación de sus esporas alcanza sus picos en días secos a finales de verano y otoño. Es muy común y de distribución universal, y es saprofita en plantas, abonos, maderas, alimentos, tejidos y diferentes sustratos del suelo. Además, como fitopatógeno (microorganismo que genera enfermedades en las plantas) afecta a patatas, tomates, cebollas, etc., y es visible por unas características man-



Figura 2. Esporas de *Alternaria alternata*. Microscopía electrónica de barrido (x 855 aumentos)

chas negras. Su temperatura óptima de crecimiento se sitúa alrededor de los 25 °C.

En el momento de redactar este capítulo se habían clonado una serie de alérgenos de *Alternaria alternata*, concretamente 13; la mayoría de ellos son alérgenos menores, es decir, que sensibilizan un porcentaje muy

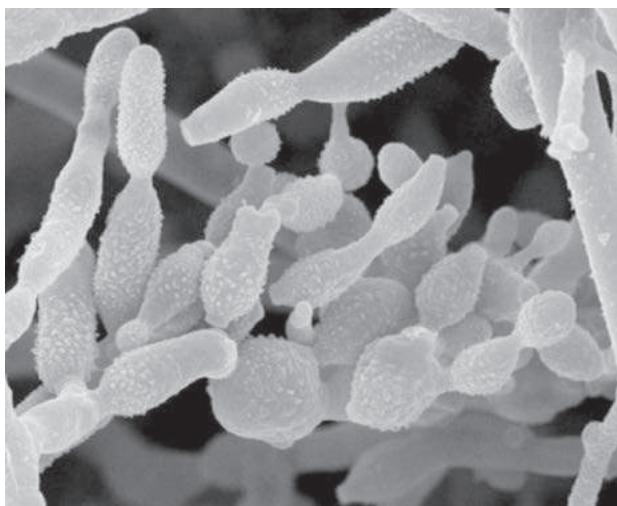


Figura 3. Esporas de *Cladosporium herbarum*. Microscopía electrónica de barrido (x 2.265 aumentos)

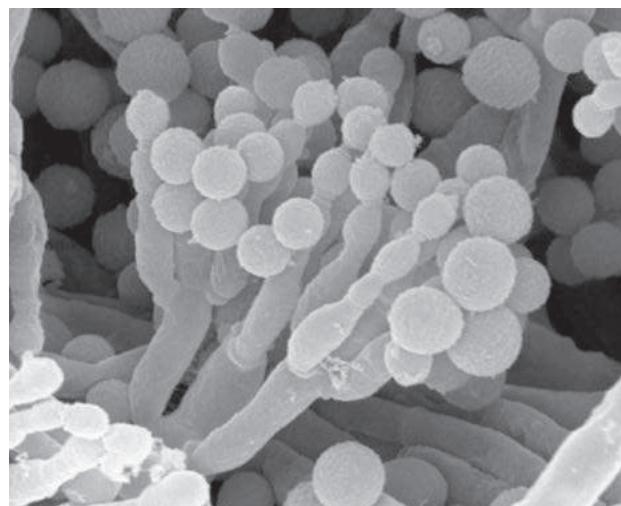


Figura 4. Esporas de *Penicillium*. Microscopía electrónica de barrido (x 3.610 aumentos)

bajo de pacientes. La nomenclatura de los alérgenos se compone de las tres primeras letras del género, seguidas de la inicial de la especie en minúscula a la que sigue un dígito. El alérgeno mayor de *Alternaria alternata* se conoce como Alt a 1, y sensibiliza entre el 82 y el 98 % de los pacientes alérgicos a *Alternaria*.

El género *Cladosporium* es cosmopolita y muy abundante, de tal forma que los agregados de sus esporas superan, con cifras superiores a 50.000/m³, al resto de partículas biológicas. Es saprofita de vegetales y parásito de espinacas, plátanos y tomates. La temperatura óptima de crecimiento ronda los 20 °C. La especie más importante desde el punto de vista alergológico es *Cladosporium herbarum* (figura 3). De esta especie, a día de hoy se han identificado 14 alérgenos, todos ellos menores, salvo Clad h 8, que es reconocido por el 57 % de los pacientes alérgicos a esta especie.

El género *Penicillium*, del cual se conocen más de 250 especies, es uno de los más comunes y de distribución más amplia (figura 4). Lo encontramos como saprofita en el suelo, materia vegetal, fruta y papel en descomposición. Las colonias son aterciopeladas verdosas, y la temperatura óptima para su crecimiento alrededor de los 25 °C, pero su crecimiento es viable entre 5 y 37 °C. *Penicillium chrysogenum* fue el primer hongo que se utilizó para obtener penicilina.

Aunque su importancia como alérgeno es considerable, es un hongo poco estudiado en la actualidad desde este punto de vista.

El género *Aspergillus* es uno de los hongos más abundantes y ubicuos en el entorno humano. Engloba 132 especies diferentes y es, junto al anterior, el hongo predominante en interiores.

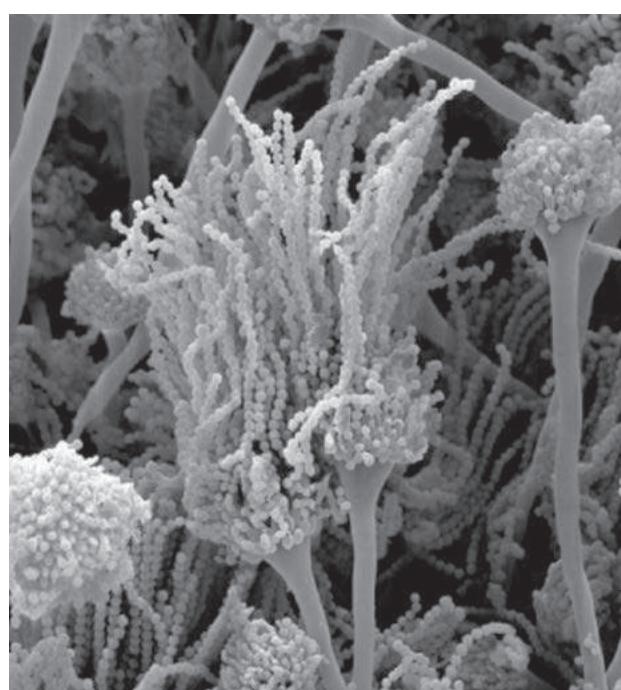


Figura 5. Esporas de *Aspergillus fumigatus*. Microscopía electrónica de barrido (x 1.200 aumentos)

La especie más importante desde el punto de vista alergénico es *Aspergillus fumigatus* (figura 5), que crece como saprofita con distribución universal. Tolera un amplio rango de temperaturas en su crecimiento (12-52 °C), y la temperatura óptima es de alrededor de los 40 °C. Es un hongo que puede producir parasitación y deterioro en frutas almacenadas e infecciones en diversas clases de ganado; y en el hombre, cuadros de alergia (rinoconjuntivitis, asma), neumonitis por hiper-

sensibilidad o alveolitis alérgicas extrínsecas, aspergilosis broncopulmonar alérgica, infecciones localizadas (aspergiloma) o generalizadas (aspergilosis invasiva).

El alérgeno mayor Asp f 1 reacciona con el 85 % de los pacientes alérgicos a este hongo. Otro alérgeno también considerado como mayor, ya que reacciona con el 94 % de los sueros de pacientes alérgicos, es el denominado Asp f 3.

■ ¿QUÉ SÍNTOMAS PRODUCE Y CÓMO SE MANIFIESTA LAALERGIA A LOS HONGOS?

Los hongos como responsables de enfermedades alérgicas, al igual que los pólenes, los ácaros o los productos derivados del pelo o caspa de animales, pueden dar lugar a las denominadas reacciones de hipersensibilidad inmediata, reacciones de tipo I o reacciones mediadas por el anticuerpo IgE, que son las que se describirán en este capítulo (figura 6).

Sin embargo, los mohos u hongos son responsables también de otras enfermedades que estudia la Alergología.

Estas enfermedades de mecanismos inmunológicos complejos afectan principalmente al aparato respiratorio. Son en muchos casos de origen laboral u ocupacional, y se engloban en las denominadas neumonitis por hipersensibilidad o alveolitis alérgicas extrínsecas.

Otro grupo de enfermedades alérgicas producidas por hongos constituyen las que se conocen como micosis broncopulmonares alérgicas, producidas la mayoría de ellas, aunque no todas, por el *Aspergillus fumigatus*.

Para más información sobre estos raros cuadros de alergia respiratoria a los hongos el lector puede consultar el capítulo 15 de esta misma obra.

La alergia tipo I a los hongos afecta fundamentalmente a la mucosa conjuntival, nasal y bronquial.

Los hongos son aeroalérgenos, es decir, se transmiten a través del aire; se denominan también neumoalérgenos (del griego *pneuma*: 'hálito', 'aire', 'viento').

La aparición de los síntomas no tiene el carácter periódico y estacional de la alergia a los pólenes, ya que la presencia de las esporas en la atmósfera se puede extender a lo largo de todo el año, y sus concentraciones dependen de factores climáticos (viento, humedad, temperatura), así como del lugar donde se encuentre el paciente (aire libre o interior), ya que como se ha comentado anteriormente, hay recintos donde puede existir en el aire una gran carga de alérgenos fúngicos.

Si bien no debe descartarse la aparición de conjuntivitis aislada por alergia a esporas de hongos, generalmente se asocia a rinitis, lo que se denominaría rinoconjuntivitis, que se manifiesta con la sintomatología

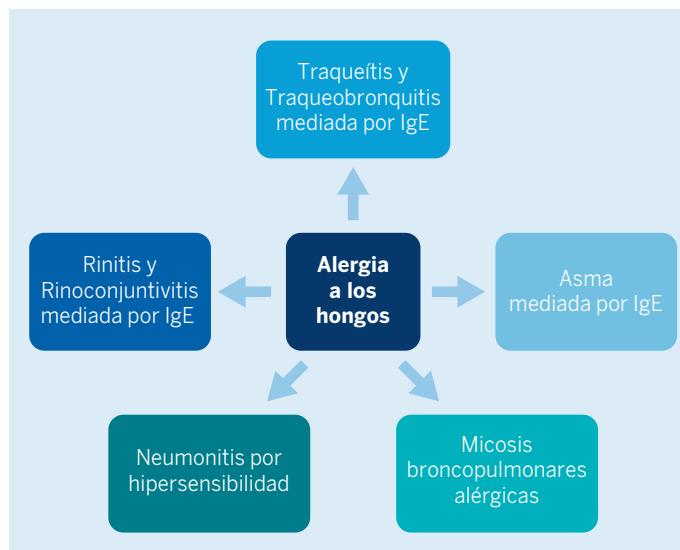


Figura 6. Espectro de la alergia a los hongos

típica de prurito óculo-nasal, enrojecimiento conjuntival, lagrimeo, obstrucción nasal, estornudos y mucosidad generalmente líquida.

Esta sintomatología, en ocasiones, es la única manifestación de alergia, pero en otros pacientes se puede asociar a traqueobronquitis con tos seca, bronca, espasmódica; en los casos más graves, el paciente puede presentar asma con la sintomatología clásica de disnea, opresión torácica, tos y ruidos torácicos sibilantes.

Dentro del asma alérgica, probablemente los casos más graves, muchos de ellos con desenlace infarto, se deben a alergia a los hongos.

Aunque se ha especulado mucho sobre la asociación de las reacciones alérgicas o de hipersensibilidad a los hongos con determinados síntomas digestivos, nada se ha podido demostrar hasta la actualidad en ese campo.

Lo mismo cabe decir en cuanto a la participación de la alergia a los hongos en cuadros cutáneos como eccemas, eritema anular centrífugo, urticaria y angioedema: si bien ha sido defendida por algunos autores —sobre todo hace unas décadas—, en el momento actual no se dispone de pruebas convincentes de que esto sea cierto.

■ ¿SON FRECUENTES LAS ENFERMEDADES ALÉRGICAS PRODUCIDAS POR HONGOS?

Alrededor del 4 % de la población en Estados Unidos está sensibilizada a alérgenos de *Alternaria alternata*, y se ha observado que un alto porcentaje de pacientes

asmáticos muestra reactividad cutánea frente a antígenos de uno o más hongos.

Estudios llevados a cabo en Europa a finales del siglo XX, por medio de pruebas cutáneas con extractos de *Alternaria* y *Cladosporium*, mostraron valores muy variables, desde el 3-4 % de Portugal y los países escandinavos hasta el 20 % en España.

Al parecer, el número de asmáticos con sensibilización a alérgenos fúngicos aumenta, aunque esto parece estar asociado al incremento de la potencia de los extractos fúngicos empleados en las pruebas cutáneas y a la mejoría en los estudios realizados.

La alergia de tipo I a los hongos no es tan frecuente e importante como la desarrollada frente a otros alérgenos inhalados. Se estima que alrededor del 8 % de los adultos y entre el 20 y el 25 % de los niños con alergia respiratoria son hipersensibles a los antígenos de los hongos. Los estudios epidemiológicos hacen suponer que la alergia fúngica en los niños es un fenómeno transitorio, asociado posiblemente a la inmadurez del sistema inmunitario infantil.

En zonas costeras de nuestro país, los alérgenos perennes o no estacionales más frecuentes son, sin duda, los ácaros del polvo doméstico; sin embargo, en zonas del interior lo son los hongos y, fundamentalmente, las esporas de *Alternaria*, considerada posiblemente la primera causa de asma alérgica no estacional, sobre todo en la infancia.

■ ¿CÓMO SE DIAGNOSTICA LA ALERGIA A LOS HONGOS?

El diagnóstico de la alergia a hongos se debe considerar en todo paciente que presente clínica de asma, rinoconjuntivitis, o ambas, y cuyos síntomas cursen con una aparición anárquica, sin que guarden un claro patrón estacional.

Esta sospecha clínica se puede ver reforzada si en la historia del paciente se recoge la aparición o un marcado incremento de sus síntomas al entrar en recintos donde, como se ha señalado previamente, por su microclima (humedad alta, almacenamiento de materia orgánica, calor y, en ocasiones, falta de luz), las concentraciones de esporas fúngicas pueden alcanzar niveles muy elevados.

Ante esta sospecha clínica, las pruebas cutáneas o determinaciones de laboratorio constituyen los métodos de confirmación, como con otros aeroalérgenos (pólenes, ácaros, caspa o epitelios de animales).

El método de prueba cutánea que se usa de forma generalizada es el denominado *prick-test*. Consiste en la aplicación sobre la superficie de la piel de una pequeña

gota del extracto alergénico, a través de la cual se punciona con una lanceta de punta muy corta, que no llega a alcanzar la dermis; por tanto, si se realiza de forma adecuada, no debe provocar en ningún caso sangrado. Es una prueba prácticamente indolora y bien tolerada por los pacientes.

Esta prueba ha sustituido prácticamente las pruebas intradérmicas, en las cuales se inyectaba 0,02-0,03 ml del extracto alergénico en la dermis. Esta prueba era más engorrosa en su realización, más dolorosa, daba mayor número de falsos positivos y podía resultar incluso peligrosa en pacientes con una elevada sensibilidad a los hongos.

En el momento actual, los extractos diagnósticos de los diversos hongos no están tan bien caracterizados en cuanto a su composición y potencia alergénica como otros alérgenos, por ejemplo, los pólenes. Hay variaciones importantes relacionadas con las condiciones externas de los cultivos, como el tiempo y la temperatura de incubación, el pH o las concentraciones de nitrógeno y carbohidratos en el medio de cultivo.

Los extractos alergénicos de hongos se caracterizan por su variabilidad y a menudo su actividad biológica resulta poco predecible. Los alérgenos de los hongos se pueden obtener del micelio, de las esporas o del propio medio donde se produce su cultivo. Muchos de los componentes con capacidad alergénica son glicoproteínas, por lo que en los últimos años se está llevando a cabo un esfuerzo investigador importante para conocer y purificar los principales alérgenos fúngicos y valorar la importancia de los componentes glucídicos y proteicos en la alergia.

Con objeto de lograr una mayor precisión diagnóstica, en muchos pacientes se llevan a cabo determinaciones en suero de anticuerpos de la clase IgE, que reconocen específicamente los alérgenos fúngicos. Estas determinaciones, que clásicamente se realizaban frente a extractos completos de hongos, se están perfeccionando desde hace pocos años, de forma que se produce una progresiva introducción en la clínica diaria del denominado *diagnóstico por componentes*.

En este diagnóstico por componentes, los anticuerpos de la clase IgE que se detectan van dirigidos frente a proteínas o glicoproteínas aisladas, caracterizadas y purificadas de cada hongo en cuestión.

Inicialmente, estas pruebas utilizaban para la detección de los resultados un marcaje con isótopos radioactivos, de ahí su nombre: RAST (*Radio Allergo Sorbent Test*). Por las dificultades y riesgos inherentes al uso de estos productos, ya hace tiempo que se obtienen los resultados mediante técnicas enzimáticas, lo que se ha dado en denominar *test ELISA* (*Enzymo Linked Immuno Sorbent Assay*), del cual existen diversas variantes.

En algunos pacientes pueden ser necesarias las pruebas de exposición o provocación, aunque se usan fundamentalmente con fines de investigación, y no de manera rutinaria.

Se trata de intentar reproducir los síntomas de asma, rinitis o conjuntivitis mediante la exposición del paciente a dosis del alérgeno en estudio, controladas y dosificadas progresivamente. El resultado se puede medir a través de la mera observación clínica (aparición de enrojecimiento conjuntival, lagrimeo, estornudos, hidrorrea, etc.) o monitorizando la respuesta de los órganos expuestos, básicamente por medio de mediciones de rinometría acústica o rinomanometría en el caso de las fosas nasales, y pruebas de función pulmonar (espirometría forzada, curva flujo-volumen, monitorización del flujo pico) en el caso del estudio de la respuesta bronquial.

El lector interesado encontrará mayor información sobre estos temas de diagnóstico alergológico en los capítulos del último apartado de la obra.

- Usar pinturas antifúngicas o aerosol de fungicidas si hay zonas con tendencia a presentar humedad.
- No dejar alimentos fuera del frigorífico durante mucho tiempo.
- Eliminar las bolsas de basura diariamente.
- Si se poseen plantas de interior, vigilar el buen estado de las hojas y de la tierra, asegurándose de que no haya signos de putrefacción o contaminación por hongos.
- Evitar la presencia y acumulación de polvo en la vivienda.
- Aspirar el dormitorio diariamente.
- En el domicilio del paciente es recomendable mantener una humedad relativa por debajo del 60 %, absteniéndose del uso de humidificadores ambientales.
- Usar, si es necesario, deshumidificadores, pero con estrecha vigilancia del aparato para evitar contaminaciones.
- Si hay aire acondicionado, limpiarlo con frecuencia y cambiar regularmente los filtros de agua.

■ ¿QUÉ PRECAUCIONES DEBE TENER EL PACIENTE ALÉRGICO A LOS HONGOS?

Los consejos para reducir la exposición a las esporas de hongos se dirigen en dos direcciones: a la exposición en el exterior y en interiores.

En el exterior de las viviendas la persona alérgica a los hongos debe intentar evitar:

- Estar en contacto con vegetación muerta o en estado de descomposición.
- Aventar las hojas caídas en el suelo en otoño.
- Manipular cualquier tipo de granos o entrar en lugares donde se almacenen granos, vegetales y alimentos en general.
- Caminar por zonas rurales los días soleados y ventosos, sobre todo en las épocas de cosecha.
- Tener vegetación densa próxima a su lugar de residencia.

En el interior de la vivienda se debe procurar:

- Mantener seca la ducha o el baño, mamparas, cortinas, alfombrillas, toallas y, en general, todo el cuarto de baño.
- No usar esponjas de baño.
- No guardar la ropa o el calzado húmedos en armarios o zonas poco ventiladas.
- Dar preferencia a las fibras sintéticas sobre el algodón u otros productos textiles en alfombras y cortinas.
- Evitar la formación de manchas de humedad en paredes o ventanas.

■ ¿CÓMO SE TRATA LA ALERGIA A LOS HONGOS?

Una vez que el paciente ha sido adecuadamente estudiado y diagnosticado por un alergólogo de alergia a hongos, y se ha determinando con la mayor exactitud posible las especies fúngicas responsables de la sensibilización, se debe instaurar el oportuno tratamiento.

Este tratamiento se estructura en tres niveles:

- Información y prevención: el paciente debe recibir toda la información de las causas y origen de su enfermedad y aplicar todas las medidas preventivas posibles que se han descrito en el apartado anterior.
- Tratamiento farmacológico: no va a diferir del que se pueda aplicar a los casos de conjuntivitis, rinoconjuntivitis o asma de las diferentes etiologías que se recogen en esta obra. Los fármacos cumplen básicamente con la función de controlar los síntomas que aparecen en las enfermedades alérgicas, síntomas que son independientes del agente causal o etiológico que los producen (róleos, ácaros, hongos, epitelios animales...); por consiguiente, para no caer en reiteraciones innecesarias, remito al lector a los capítulos dedicados al tratamiento de las enfermedades alérgicas.
- Inmunoterapia: la inmunoterapia, es decir, el empleo de vacunas, es hoy por hoy el único tratamiento etiológico de las enfermedades alérgicas respiratorias mediadas por anticuerpos IgE específicos.

En el caso de la alergia a hongos disponemos de vacunas para administración subcutánea y sublingual.

Su eficacia clínica ha sido demostrada siempre que se realice una indicación correcta, basada en la demostración de que la sensibilización al alérgeno desempeña un papel relevante en el desarrollo de los síntomas y la gravedad de la enfermedad; estén disponibles extractos alergénicos de alta calidad, y se administre a dosis adecuadas durante un período de tiempo suficiente (3-5 años).

Con los extractos terapéuticos de hongos ocurre el mismo problema que se describía al hablar de los extractos para diagnóstico, y es que son de composición parcialmente desconocida y excesivamente variable.

Actualmente la inmunoterapia frente a la enfermedad alérgica por hongos se está enfocando al empleo de vacunas que no estén elaboradas con extractos fúngicos completos, sino con alérgenos recombinantes. En el momento actual ya se dispone de vacunas que contienen exclusivamente Alt a 1, alérgeno mayor de *Alternaria*.

BIBLIOGRAFÍA

- ASOCIACIÓN DE ALERGOLOGÍA E INMUNOLOGÍA CLÍNICA DE LA REGIÓN DE MURCIA. http://alergomurcia.com/pdf/Alergia_a_hongos.pdf. (Fecha de consulta: 14 de abril 2020.)
- BIAL ARÍSTEGUI. «Alergia a los hongos». *Rev Iberoamericana Micol*, (2002): 10-18. También disponible en Internet: <http://hongos-alergenicos.reviberoammicol.com/files/010.PDF>. (Fecha de consulta: 15 de abril de 2020.)
- BRUGALETTA, D. http://alergomurcia.com/pdf2009/SESION_ALERGIA_A_HONGOS.pdf. (Fecha de consulta: 14 de abril de 2020.)
- HOSPITAL INFANTIL LA FE, VALENCIA. <http://www.alergiainfantillafe.org/nalergicohongos.htm>. (Fecha de consulta: 14 de abril de 2020.)
- LIZASO M. T., B. E. GARCÍA, B. GÓMEZ, A. ZABALEGUI, M. J. RODRÍGUEZ, y A. I. TABAR. «Tratamiento de la alergia a hongos». *An Sis Sanit Navar*, 26 (supl. 2), (2003): 129-137.
- SALUD.COM. <http://www.salud.com/alergias/alergias-a-los-hongos.asp> (Fecha de consulta: 15 de abril de 2020.)
- SEICAP. Alergia a hongos. http://pacientes.seicap.es/es/alergia-a-hongos_40102. (Fecha de consulta: 14 de abril de 2020.)

CAPÍTULO 10

La alergia a las mascotas y a otros animales

Dr. Manuel de las Heras Gozalo

Médico especialista en Alergología. Servicio de Alergología del Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz, Madrid

Dra. Blanca Barroso García

Médico especialista en Alergología. Servicio de Alergología del Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz, Madrid

Dra. Marcela Valverde Monge

Médico especialista en Alergología. Servicio de Alergología del Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz, Madrid

RESUMEN

La alergia a los animales se produce por el contacto o la inhalación de pequeñas partículas de la caspa o de la orina que contienen los alérgenos responsables de causar los síntomas de rinoconjuntivitis, asma, urticaria de contacto e, incluso, de anafilaxia.

- Se ha observado un aumento de la prevalencia de la alergia a animales en la última década, lo que constituye un gran problema sanitario, con un impacto notable en la calidad de vida de los pacientes y con grandes implicaciones económicas. Este aumento pudiera obedecer a una mayor exposición a los animales en una población con mayor predisposición a desarrollar enfermedades alérgicas.
- La mayoría de los alérgenos conocidos, contenidos en las secreciones de los animales, pertenecen a la familia lipocalinas y a las albúminas, responsables en gran parte de que una persona alérgica a un animal también lo sea a otros animales con los que nunca tuvo contacto.
- Los alérgenos de animales se transportan en partículas muy pequeñas que permanecen suspendidas en el aire y se distribuyen con mucha facilidad, sensibilizando a personas que nunca tuvieron animales y ocasionando síntomas en las personas alérgicas a ellos.
- El tratamiento idóneo de un paciente alérgico a un animal consiste en retirarlo de la vivienda y evitar su contacto, aunque esto no siempre es posible.
- La inmunoterapia con alérgenos de animales debe considerarse en personas alérgicas en las que la exposición a animales es inevitable.
- Aunque existen datos que abogan por un efecto beneficioso del hecho de convivir con animales de compañía en edades tempranas sobre la aparición posterior de alergia, los resultados de diferentes estudios son controvertidos, y actualmente no se pueden establecer recomendaciones adecuadas en la práctica clínica que pudieran tener un mayor impacto en la incidencia de las enfermedades alérgicas.

■ ¿ES FRECUENTE TENER ALERGIA A LAS MASCOTAS?

Los animales domésticos son una causa frecuente de enfermedad alérgica respiratoria y su prevalencia va en aumento en todo el mundo.

El 40 % de los hogares españoles cuentan con al menos una mascota. En otros países europeos y en Estados Unidos este dato puede llegar a ser del 60 %, siendo los perros (33 %) y los gatos (23 %) las mascotas más frecuentes. En España hay cerca de 22 millones de animales domésticos censados (5 millones de perros, 3 millones de gatos, 14 millones de otros animales, incluidos canarios y otras aves, peces, pequeños mamíferos, anfibios y reptiles).

La alergia a las mascotas está ocasionada por proteínas que se encuentran en la saliva, la orina y en la caspa que se desprende de la piel del animal, y que se dispersan en el medio ambiente. Los síntomas de alergia a mascotas varían en intensidad, y van desde molestias leves oculares y nasales hasta episodios asmáticos que pueden constituir una amenaza para la vida de la persona alérgica.

En caso de alergia a una mascota lo recomendable es reducir la exposición a la misma en la mayor medida posible, por lo que se la retirará del domicilio. No obstante, la combinación de vacunas contra la alergia, los medicamentos antialérgicos y los cambios en el entorno de la vivienda a veces ayudan a controlar la alergia, y pueden llegar a hacer innecesario deshacerse de un animal querido.

■ ¿QUÉ ES LA ALERGIA A LOS ANIMALES?

La alergia a los animales consiste en la aparición de síntomas alérgicos con el contacto o inhalación de pequeñas partículas procedentes de un animal, llamadas alérgenos, que penetran en el organismo de la persona alérgica, dando lugar a una reacción inmunológica de hipersensibilidad. En ella participan anticuerpos IgE que, al reaccionar con dichos alérgenos, desencadenan la liberación de histamina y de otras sustancias químicas, lo que ocasiona una inflamación en la piel, en la mucosa nasal, ocular o bronquial, que derivará en los síntomas típicos de la reacción alérgica.

■ ¿CUÁLES SON LOS ANIMALES QUE PRODUCEN ALERGIA?

Cualquier animal puede producir alergia, pero lo más habitual es que la produzcan mamíferos. En España,



La alergia a animales también puede ocurrir en el ámbito profesional, como es el caso de investigadores de laboratorio.

la alergia al perro es la más frecuente, seguida de la del gato, dado que son las mascotas más frecuentes. También producen alergia, aunque en menor medida: caballos, roedores, conejos y hurones.

Hay casos raros de alergia a anfibios y reptiles por sus escamas, como iguanas y lagartos. La alergia a animales puede ocurrir en el ámbito doméstico, pero también en el profesional, como es el caso de veterinarios, investigadores de laboratorio, granjeros, cazadores, peleteros, cuidadores de zoológicos y trabajadores de circos.

■ ¿LAS AVES PUEDEN TAMBIÉN CAUSAR ALERGIA? ¿LOS EDREDONES DE PLUMAS PUEDEN OCASIONAR ALERGIA?

La alergia a las aves es poco común, a pesar de que hasta un 12 % de los hogares españoles tienen pájaros. Hay casos aislados de alergia por el uso de edredones y almohadas de plumas, aunque algunos de ellos se deben en realidad a una alergia a los ácaros que parasitan las plumas.

En relación con las aves, se ha descrito otra enfermedad respiratoria, distinta del asma, llamada neumonitis por hipersensibilidad, ocasionada por las plumas y los excrementos de las aves. Afecta sobre todo a criadores de palomas, y se manifiesta por tos seca, dificultad para respirar, escalofríos, fiebre y malestar general, que aparece entre 4-6 horas después de haber estado en contacto con las aves.

Existe otra enfermedad alérgica, llamada síndrome ave-huevo, que combina una alergia alimentaria a la yema de huevo o a la carne de pollo con una enfer-

medad respiratoria por las plumas de las aves, que se debe a una proteína, la seroalbúmina (Gal d 5). Estos pacientes toleran la clara de huevo, al revés de lo que sucede habitualmente en los niños alérgicos al huevo, en los que las proteínas de la clara de huevo son las responsables de su alergia.

■ ¿QUÉ SÍNTOMAS CAUSA LA ALERGIA A LOS ANIMALES?

La alergia a animales puede producir los mismos síntomas que cualquier otra alergia respiratoria: síntomas oculares (picor de ojos, lagrimeo, enrojecimiento ocular), nasales (picor nasal, estornudos, mucosidad líquida, congestión), picor en paladar, de garganta y/o de oídos. Algunas personas pueden desarrollar síntomas de asma con tos seca, dificultad respiratoria, opresión torácica y silbidos en el pecho. Además, el contacto con el animal puede producir picor en la piel, hinchazón (más frecuente en los párpados) y habones en la zona de contacto, especialmente si se ha producido algún arañazo.

Se han descrito, de forma excepcional, reacciones alérgicas graves como consecuencia de mordeduras de roedores o conejos, a través de heridas en la piel o por jeringas y lancetas contaminadas con productos del animal. En estos casos, el alérgeno contenido en la saliva penetra en el torrente circulatorio y puede desencadenar una reacción de anafilaxia que podría comprometer la vida de la persona alérgica.

La exposición prolongada o repetida a un animal puede causar una inflamación continua en la vía respi-

ratoria, que ocasiona síntomas crónicos, sin que estos estén ya claramente relacionados con el animal. Esta inflamación hace que la nariz y los bronquios sean más sensibles y reaccionen frente a otros estímulos, como el ejercicio, las infecciones respiratorias, el aire frío, la contaminación o el polvo, los cuales no causarían síntomas si no hubiera inflamación previa debida a la alergia.

■ ¿QUÉ PARTE DEL ANIMAL ES LA RESPONSABLE DE PRODUCIR ALERGIA EN LAS PERSONAS?

La alergia a los animales está causada por proteínas contenidas en las secreciones de sus glándulas sebáceas y salivares, y en sus excretas (orina), que quedan adheridas a la piel y caspa del animal (figura 1).

La caspa es la responsable principal de la alergia a los animales que se desprende en pequeñas partículas que permanecen flotando en el aire durante largos períodos de tiempo y que, al ser respiradas, desencadenan los síntomas. Por este motivo, las personas alérgicas pueden notar síntomas al permanecer en casas o lugares con mascotas, aunque no estén presentes en ese momento. Además, estas partículas se depositan con facilidad en el mobiliario de las casas y se adhieren fácilmente a la ropa y al pelo de las personas, transportándose y acumulándose en escuelas, transportes, edificios públicos y en casas donde nunca hubo mascotas. En estos lugares, los alérgenos pueden alcanzar niveles lo suficientemente elevados como para provocar síntomas en personas alérgicas, o bien sensibilizar a

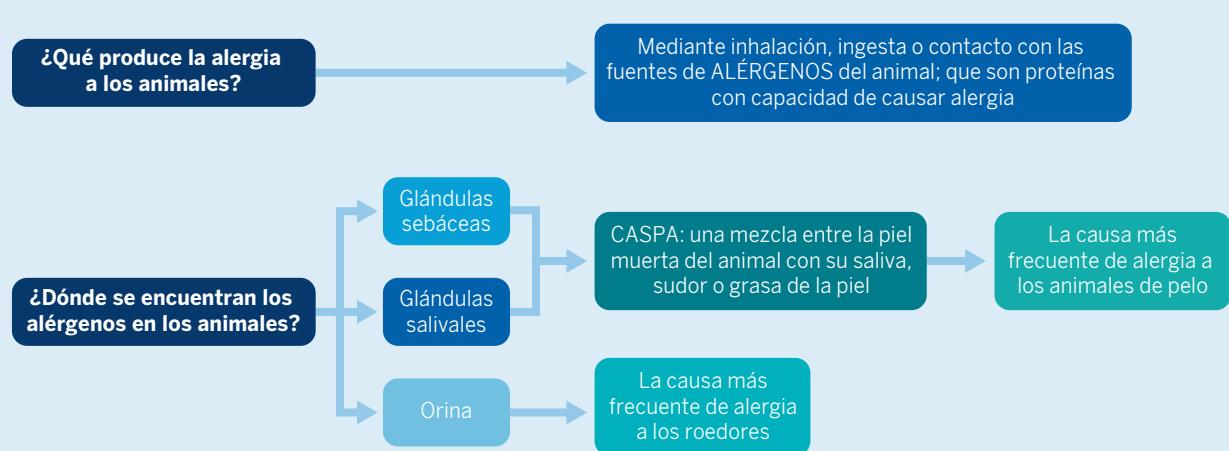


Figura 1. Causantes de alergia a los animales

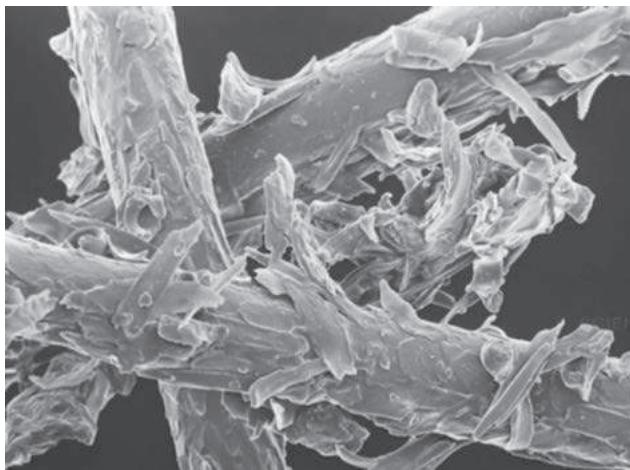


Figura 2. Microscopía de alérgenos en la caspa y pelo

personas que nunca antes habían convivido con animales domésticos.

La saliva de las mascotas se adhiere a las alfombras, los muebles y la ropa. Cuando se seca se puede transmitir por el aire en pequeñas partículas de polvo. Además, pueden aparecer síntomas cuando alguien es lamido por el animal o si lo toca después de que se haya estado lamiendo.

Los alérgenos de los roedores (ratones, ratas, cobayas, hámsteres, jيرbos, etc.) se encuentran fundamentalmente en la orina del roedor, y, en menor proporción, en la caspa, el pelo y la saliva. El polvo, el serrín o el lecho de las jaulas, queda impregnado de esta orina desecada y puede vehiculizar estos alérgenos en pequeñas partículas que se mantienen en el aire y se distribuyen por toda la vivienda o en zonas alejadas de los animalarios de los centros de investigación.

■ ¿ES EL PELO LA CAUSA DE LA ALERGIA A LOS ANIMALES?

Al contrario de lo que se piensa, el pelo del animal no es la principal causa de la alergia, sino la caspa. Los alérgenos contenidos en la saliva y el sudor quedan adheridos a la capa más superficial de la piel y en el pelo (figura 2).

Como sucede en las personas, la piel de los animales se renueva continuamente y se desprende en escamas microscópicas que permanecen suspendidas en el aire y caen lentamente. Ante pequeños movimientos, vuelven a flotar y se mantienen en el aire durante largos períodos de tiempo. El pelo es de mayor tamaño que la caspa y se deposita en el suelo, con lo cual no permanece en el aire ni se respira.

■ ¿LA ALERGIA A LOS ANIMALES PUEDE SER DEBIDA A OTRAS CAUSAS QUE NO SEAN EL PROPIO ANIMAL?

En ocasiones, no es el propio animal el causante de la alergia, sino otros factores asociados al animal o a su entorno, como la presencia de garrapatas, pulgas y otros insectos que lo parasitan. La proliferación excesiva de ácaros que se alimentan de la caspa del animal o de los hongos presentes en ambientes húmedos puede ser el origen de la alergia del paciente. También, el uso de insecticidas y productos químicos para su cuidado, o el propio alimento de los animales, como el alpiste, la linaza y los cañamones de la comida de los pájaros, o la larva roja de mosquito (quirónómidos) utilizada como alimento de los peces de los acuarios pueden causar alergia. Todos estos factores deben ser tenidos en cuenta al estudiar la alergia a animales.

■ ¿SE CONOCEN LAS SUSTANCIAS O ALÉRGENOS DE LOS ANIMALES?

Actualmente no se conoce la totalidad de los alérgenos responsables de la alergia a los animales; es un campo de investigación en continuo crecimiento. La Organización Mundial de la Salud (OMS) ha enumerado a día de hoy 36 alérgenos de mamíferos (www.allergen.org), que se clasifican en una serie de familias de proteínas: lipocalinas (la más frecuente), secreto-globinas, albúminas séricas, calicreinas y laterinas (tablas 1 y 2).

Los animales más estudiados son el perro y el gato. Hasta la fecha se conocen 9 alérgenos de perro (*Canis familiaris*) y 8 de gato (*Felis domesticus*), siendo Can

Tabla 1. Alérgenos de animales: gato, perro, caballo y vaca

Gato (<i>Felis domesticus</i>)		Perro (<i>Canis familiaris</i>)		Caballo (<i>Equus caballus</i>)		Vaca (<i>Bos domesticus</i>)	
Alérgeno	Fuente	Alérgeno	Fuente	Alérgeno	Fuente	Alérgeno	Fuente
Fel d 1	Saliva, caspa	Can f 1	Casca, saliva	Equ c 1	Casca	Bos d 1	Casca
Fel d 2	Casca, sangre, orina	Can f 2	Casca, saliva	Equ c 2	Casca	Bos d 2	Casca
Fel d 3	Saliva, caspa	Can f 3	Sangre, caspa, saliva	Equ c 3	Leche, carne, sangre, caspa	Bos d 3	Casca
Fel d 4	Casca, saliva, orina	Can f 4	Casca, saliva	Equ c 4	Casca, saliva, sudor	Bos d 8	Leche
Fel d 5	Sangre	Can f 5	Orina, caspa				
Fel d 6	Sangre	Can f 6	Saliva, caspa				
Fel d 7	Saliva, caspa	Can f 7	Casca				
Fel d 8	Saliva, caspa	Can f 8	Casca				
		Can f 9	Casca				

Tabla 2. Alérgenos de animales: roedores

Ratón (<i>Mus musculus</i>)		Rata (<i>Rattus norvegicus</i>)		Conejo (<i>Oryctolagus cuniculus</i>)		Cerdo de Guinea (<i>Cavia porcellus</i>)	
Alérgeno	Fuente	Alérgeno	Fuente	Alérgeno	Fuente	Alérgeno	Fuente
Mus m 1	Orina	Rat n 1	Orina	Ory c 1	Orina, caspa, sangre, saliva	Cav p 1	Orina, caspa
Mus m 2	Casca	Rat n 4	Sangre, orina	Ory c 3	Casca, orina	Cav p 2	Orina, caspa
Mus m 4	Sangre, orina	Rat n 7	Sangre	Ory c 4	Orina, caspa, sangre, saliva	Cav p 3	Orina, caspa
Mus m 7	Suero			Ory c 6	Sangre, orina	Cav p 4	Orina, sangre, caspa
						Cav p 6	Orina, sangre, caspa

f 1 y Fel d 1 los alérgenos principales de perro y gato, frente a los que reaccionan el 70-90 % y 80-90 % de los pacientes, respectivamente.

Se ha descrito un alérgeno de perro, Can f 5, presente solo en la orina y la caspa de los perros machos. Este alérgeno guarda similitud con el antígeno prostático específico del plasma seminal humano, de manera que se han descrito reacciones alérgicas al líquido seminal de los hombres en pacientes sensibilizados a Can f 5 durante las relaciones sexuales.

■ ¿INFLUYE EL SEXO DE LOS ANIMALES EN LA ALERGIA?

El sexo de los animales sí puede influir en el desarrollo de la alergia en humanos. Por ejemplo, la síntesis de

las lipocalinas (recordamos que son la mayoría de las proteínas alergénicas de los animales) está regulada por las hormonas sexuales de manera que los niveles aumentan en épocas de celo y se reducen con la esterilización de los animales.

En la alergia a los perros, existen personas alérgicas a Can f 5, una proteína específica de los machos. En los gatos machos también se ha identificado hasta tres veces mayor producción de Fel d 1, el alérgeno principal, que en las hembras. En ambos casos, la secreción de estas proteínas alergénicas disminuye con la castración del animal.

Otro ejemplo es la alergia a ratones y ratas de trabajadores de laboratorio en los cuales se ha relacionado un mayor riesgo de padecer alergia respiratoria con la exposición a roedores machos, puesto que estos secretan más alérgenos en orina que las hembras.

■ ¿LOS ANIMALES SON UNA CAUSA IMPORTANTE DE ALERGIA RESPIRATORIA?

Los animales domésticos, presentes en el 60 % de los hogares, son una causa frecuente de alergia respiratoria. Alrededor del 9 % de la población adulta en Europa está sensibilizada a la caspa de los animales, pero esta cifra aumenta hasta el 27 % si además hay alergia respiratoria.

En España, alrededor del 40 % de los pacientes que consultan por rinitis y/o asma conviven con animales. Según el estudio multicéntrico Alergológica realizado en nuestro país en 2015 en pacientes derivados a consultas de Alergología, el 21 % de los pacientes con rinitis y/o asma estaban sensibilizados a la caspa de perro y gato, siendo la tercera causa de alergia respiratoria después de los pólenes y los ácaros. En un estudio similar realizado en 1992 se hallaron cifras más bajas, del 15 %, lo que indica una tendencia en aumento desde ese período.

La exposición a otros animales, como caballos, vacas, pequeños mamíferos y otros animales exóticos también ocasiona alergia, aunque en menor frecuencia que con el perro y el gato. En particular, la alergia a roedores constituye un peligro para la salud en investigadores y trabajadores de animalarios, donde el 20-30 % puede llegar a sensibilizarse. Además, en casi todas las viviendas del casco urbano de algunas ciudades de Estados Unidos se detectan niveles muy elevados de alérgenos de roedores, los cuales se asocian al desarrollo de asma grave en los niños que las habitan. La frecuencia de sensibilización a alérgenos de ratón en esta población es del 10 al 20 %.

■ ¿HAY ALGUNA RAZÓN QUE EXPLIQUE EL AUMENTO EN EL NÚMERO DE PERSONAS ALÉRGICAS A LAS MASCOTAS?

No se conocen por completo las causas por las que la prevalencia a la alergia a los animales ha ido aumentando en las últimas décadas. En parte se ha relacionado con la forma de vida actual de los países desarrollados, en la que cada vez se adquieren un mayor número de mascotas y se permanece más tiempo dentro de las viviendas. Estas suelen ser más pequeñas, se ventilan menos y cuentan con moquetas, alfombras y objetos que actúan como reservorios de estos alérgenos, de manera que la exposición es mucho mayor y más prolongada en una población ya de por sí con mayor tendencia a sufrir enfermedades alérgicas. Los alérgenos a animales además son muy ubicuos, y se acumulan en escuelas, transportes y locales, de modo

que, en comunidades con un mayor número de mascotas, la exposición es más probable y frecuente, aunque no se conviva con el animal.

■ ¿CUÁL ES EL IMPACTO DE LA ALERGIA A ANIMALES SOBRE LA CALIDAD DE VIDA DE LOS PACIENTES?

La alergia a las mascotas, como cualquier alergia respiratoria, deteriora la calidad de vida de los pacientes, ya que puede conllevar irritabilidad, falta de concentración, disminución del rendimiento laboral y escolar, limitación del esfuerzo físico y alteración del sueño. Además, implica la necesidad de tratamiento y la asistencia a consultas médicas o servicios de urgencias, lo que conlleva una mayor inversión de tiempo y de recursos económicos. No solo afecta la calidad de vida de los pacientes, sino también la de sus familiares y allegados, pudiendo deteriorar la relación social entre los mismos.

Hasta un tercio de los pacientes sensibilizados a animales son profesionales involucrados en el cuidado de mascotas e investigadores que trabajan con animales, que llegan a perder hasta un 30 % de la jornada laboral por su alergia. Además, un 10 % de ellos desarrollan asma profesional.

■ ¿TENER ANIMALES ES UN FACTOR DE RIESGO PARA DESARROLLAR RINITIS Y ASMA?

La alergia a perro y gato se considera un factor de riesgo importante para el desarrollo de rinitis y asma, y se asocia a asma grave en la infancia.

Cuanto mayor es la exposición a los animales en personas alérgicas a ellos, mayor es la probabilidad de que sufran síntomas y de que estos sean graves. Estas personas mejoran claramente cuando se trasladan a ambientes sin animales y cuando se desprenden de ellos.

Se ha demostrado que la gravedad de la enfermedad es mayor cuanto más intensa es la sensibilidad y a un mayor número de alérgenos presentes en el propio animal o en otros animales.

■ ¿SE PUEDEN TENER SÍNTOMAS ALÉRGICOS SIN TOCAR O ESTAR PRESENTE LA MASCOTA?

La caspa de los animales permanece flotando en el aire durante períodos de tiempo prolongados antes de

depositarse y, como se ha mencionado anteriormente, son partículas que se adhieren fácilmente a la ropa y a diferentes muebles o superficies. Además, se transportan fácilmente por el aire y se dispersan de manera efectiva. Por este motivo, cuando una persona alérgica a los animales visita una casa en la que estos viven, aunque no estén presentes en ese momento, o está en contacto con una persona que convive con ellos, puede inhalar esas partículas y experimentar los síntomas.

En espacios abiertos también se pueden desencadenar los síntomas de alergia, como sucede a menudo en personas alérgicas a caballos cuando van a recintos como hipódromos, circos y ferias. Incluso simplemente cuando se acercan a un familiar que viene de montar a caballo y en cuya ropa o pelo lleva pegadas las partículas de caspa del animal.

■ ¿SE PUEDE SER ALÉRGICO A LOS ANIMALES AUNQUE NUNCA LOS HAYA TENIDO?

Los alérgenos de los animales se dispersan con mucha facilidad por el aire o en la ropa en partículas diminutas, de manera que se depositan y acumulan en lugares como escuelas, transportes, edificios públicos, incluso en viviendas donde no hay animales. La cantidad de alérgenos presente en estos lugares es suficiente para poder sensibilizar a personas no alérgicas u occasionar síntomas en quienes ya son alérgicos.

En algunas comunidades la presencia de roedores es frecuente, como sucede en Baltimore, donde se detecta alérgenos de ratón en hasta el 90 % de las viviendas de niños asmáticos, fundamentalmente en zonas deprimidas del casco urbano. Como son animales de hábitos nocturnos, a menudo no se ven, pero van dispersando su orina, que contiene los alérgenos, sobre todo por las cocinas y en otras estancias de la casa.

■ SI SE TIENE ALERGIA A UN ANIMAL, ¿SE PUEDE SER ALÉRGICO A OTROS ANIMALES DE DIFERENTES ESPECIES, AUNQUE NUNCA SE HAYA ESTADO EN CONTACTO CON ELLOS?

Sí, es común observar pacientes alérgicos a gato que también resultan estar sensibilizados a perros o caballos y viceversa. Las personas alérgicas a un determinado animal pueden padecer alergia a otros animales de diferente especie como consecuencia de una exposición inadvertida o por la existencia de reactividad cruzada entre los alérgenos de animales. La reactividad cruzada es una reacción inmunológica entre

un anticuerpo (presente en las personas alérgicas) y distintos antígenos (proteínas alergénicas) que se parecen entre sí, es decir, que comparten una estructura similar o identidad parcial. Las albúminas representan la familia más importante de alérgenos responsables de reacción cruzada entre animales.

■ ¿SE PUEDEN TENER PRUEBAS ALÉRGICAS POSITIVAS A UN ANIMAL Y NO TENER SÍNTOMAS AL EXPOSERSE A ÉL?

En las consultas de alergia no es infrecuente observar personas sensibilizadas a animales, con pruebas diagnósticas positivas a animales (test cutáneos o IgE específica), que sin embargo no recuerdan haber presentado síntomas alérgicos a esos animales.

Sensibilización significa que una persona ha desarrollado una respuesta inmunológica de hipersensibilidad IgE frente a un alérgeno en concreto. Alergia ocurre cuando esa respuesta inmune produce síntomas ante la exposición a ese alérgeno. En cualquier caso, en estos pacientes ya sensibilizados, el riesgo de desarrollar enfermedad alérgica es elevado y deben evitar adquirir o tener contacto con los animales.

■ ¿SE PUEDE TENER ALERGIA A UNAS RAZAS DE PERROS O GATOS Y NO A OTRAS?

Algunas personas refieren notar síntomas alérgicos ante determinadas razas de gato o perro mientras que toleran la exposición a otras.

Estudios realizados entre distintas razas de perros, gatos y caballos no encuentran diferencias con respecto a la cantidad de alérgenos, y no se ha descrito ningún alérgeno exclusivo de una raza. En otro estudio, no se encontraron diferencias en los niveles de alérgenos de perro, medidos en las muestras de polvo, de las casas habitadas por razas supuestamente "hipoalergénicas" con respecto a los hogares con otras razas de perro convencionales. Por lo tanto, cualquier raza puede occasionar síntomas en personas alérgicas, y es independiente de la longitud o el color del pelo. No obstante, por razones no del todo conocidas, hay casos particulares de pacientes que toleran la presencia de un animal en concreto, habitualmente su propia mascota. Como ya se ha indicado, muchos de los alérgenos se producen en las glándulas sebáceas y salivares y se extienden sobre la caspa y el pelo. Algunas razas, incluso individuos dentro de la misma raza, pueden tener una menor secreción sebácea y desprender menos caspa y pelo, lo que causaría menos síntomas. Los animales viejos,

además, aportan mayor cantidad de caspa por la sequedad cutánea.

■ ¿LA ALERGIA A LAS MASCOTAS PUEDE APARECER EN CUALQUIER MOMENTO?

Sí, puede aparecer en cualquier momento de la vida. El desarrollo de la alergia a las mascotas, al igual que a otras alergias respiratorias, depende de la presencia de "atopia", es decir, la susceptibilidad del paciente desde su nacimiento a desarrollar el tipo de reacción inflamatoria que caracteriza la alergia respiratoria, la alergia alimentaria y la piel atópica. Sin embargo, para desarrollar alergia a un animal, es preciso haber sido expuesto al mismo, ya sea de forma directa (por convivencia personal o laboral) o indirecta (por exposición a alérgenos animales suspendidos en el ambiente y en espacios públicos).

■ ¿CÓMO SE DIAGNOSTICA LA ALERGIA A LOS ANIMALES?

La prueba más habitual para el diagnóstico de la alergia a los animales es el *prick-test*. Para realizar esta prueba es necesario disponer de extractos comerciales de epitelios y orina de la mayoría de animales. En caso de no disponer de ellos, se puede realizar un *prick* con la muestra de pelo, caspa y orina del animal sospechoso.

Además, se dispone de métodos diagnósticos a nivel molecular, que determinan anticuerpos IgE frente a los alérgenos de los animales en el suero de los pacientes. Existen varios métodos, pero el más empleado es el sistema InmunoCAP® de Thermo Fisher.

Un *prick-test* o una prueba de IgE específica positiva solo implica estar "sensibilizado" al animal. Solo empleamos el término "alergia" si podemos correlacionar los resultados con los síntomas del paciente. En los casos en que las pruebas sean positivas pero la relación entre los síntomas y el animal no quede clara, se puede recurrir a las pruebas de provocación conjuntival, nasal y bronquial, con las que se pretende reproducir los síntomas del paciente al exponerlo a extractos del animal sospechoso. Estas pruebas deben hacerse en el medio hospitalario y solo en centros especializados.

■ ¿EN QUÉ CONSISTE EL TRATAMIENTO DE LA ALERGIA A LOS ANIMALES?

En primer lugar, se debe evitar su contacto, aunque retirar el animal de la vivienda no siempre es fácil, por el



Se debe lavar al animal 1-2 veces por semana.

apego emocional. Además, cuando el animal se encuentra en el domicilio de familiares o amistades, o en el lugar del trabajo, evitarlo es prácticamente imposible. Aun así, debe procurarse no tocar el animal y lavarse las manos después de hacerlo.

La segunda recomendación es disminuir la carga de alérgenos del animal. Para ello existen varias estrategias:

- Tener al animal fuera del domicilio o al menos evitar su entrada en el dormitorio. Aun así, esta última medida sería poco efectiva porque los alérgenos se dispersan por el aire.
- Lavar al animal 1-2 veces por semana.
- Limpiar minuciosamente la vivienda cada semana con aspiradores con filtros HEPA, principalmente en colchones, almohadas, muebles tapizados y cortinas, donde se depositan más los alérgenos de animales.
- Ventilar la vivienda a menudo.
- Instalar purificadores de aire con filtros HEPA.
- Lavar la ropa que haya estado en contacto con los animales.
- Aplicar una vez a la semana lociones comerciales para mascotas que reducen la caída de caspa.

En tercer lugar, se dispone del tratamiento farmacológico, que incluye: un antihistamínico oral, nasal o en colirio para reducir los síntomas de rinitis y/o conjuntivitis alérgica, y un corticosteroide en spray nasal para reducir la inflamación crónica de la mucosa nasal. Si el paciente sufre asma alérgica, el tratamiento incluye el uso de inhaladores de corticosteroides combinados con broncodilatadores inhalados para disminuir la inflamación bronquial.

Como se verá más adelante, se dispone de vacunas (inmunoterapia) para el tratamiento de algunas alergias a animales, como el gato, el perro y el caballo.

■ ¿QUÉ DEBERÍA HACER EL PACIENTE ALÉRGICO A UN ANIMAL QUE NO LO TIENE EN SU CASA?

Con respecto a las medidas encaminadas a reducir los contactos indirectos, los familiares y amigos que tienen animales deben conocer la alergia del paciente y abstenerse de llevar el animal a su casa. Debería evitarse, en la medida de lo posible, el contacto con personas que tienen animales, no ir a tiendas de mascotas u otros lugares donde pudiera haberlos. En la escuela se debería prohibir la presencia de animales en las clases y que los alumnos alérgicos no realizaran actividades o excursiones a granjas donde haya animales. Sería recomendable que los alumnos que conviven con mascotas lleven la ropa recién lavada y que no haya estado en contacto con estas. Si las personas que conviven con el paciente trabajan con animales o han estado en contacto con ellos, como, por ejemplo, montando a caballo, deberían cambiarse la ropa y ducharse antes de volver a casa.

■ ¿FUNCIONAN LOS PURIFICADORES DE AIRE EN LA ALERGIA A ANIMALES DOMÉSTICOS? ¿HAY ALGÚN ASPIRADOR CON EL QUE PUEDA LIMPIAR LA CASA PARA NO TENER ALERGIA A MI MASCOTA?

La Sociedad Española de Alergia e Inmunología Clínica (SEAIC) indica que los purificadores de aire con filtros HEPA (de alto rendimiento) y aspiradores logran filtrar la mayoría de las partículas ambientales de pequeño tamaño, por lo que pueden proporcionar un control ambiental adecuado para las personas alérgicas. Sin embargo, su rentabilidad es discutible dado que solo son útiles en espacios cerrados y existen medidas más económicas basadas en la limpieza regular del lugar de residencia o de trabajo.

■ ¿SE PUEDE PREVENIR LA ALERGIA A LAS MASCOTAS?

Esta cuestión no es fácil de responder. Se sabe que hay una mayor probabilidad de desarrollar alergia a un animal si previamente hay antecedentes de atopía o asma. Aunque no se tenga alergia a animales desde el

primer momento, siempre cabe el riesgo de que vaya apareciendo con el paso del tiempo. Por otro lado, hay personas sensibilizadas a animales que no llegan a desarrollar síntomas, pero no se puede predecir si estas personas seguirán tolerando vivir con un perro o con un gato. A la hora de adquirir una mascota se debe valorar en estos casos la repercusión que causaría el tener que deshacerse del animal más adelante.

Para prevenir esta clase de alergia podría ser útil convivir con mascotas a temprana edad. Algunos padres que esperan tener un hijo preguntan si es adecuado adquirir una mascota o deshacerse de ella antes del nacimiento, con el objeto de prevenir que su hijo desarrolle rinitis o asma alérgica en el futuro. El resultado de un metaanálisis en el que se analizaron estas cuestiones concluyó que no se debe aconsejar retirar o adquirir mascotas para la prevención primaria de la rinitis y el asma alérgica en niños. La decisión de adquirir mascotas no debe estar supeditada por la posibilidad de que un niño aún no nacido pueda desarrollar enfermedad alérgica en el futuro.

■ ¿EXISTEN VACUNAS PARA LA ALERGIA A ANIMALES? ¿SON EFICACES? ¿CUÁNDΟ SE USAN?

Sí, existen "vacunas" para la alergia. Realmente reciben el nombre de "inmunoterapia", y consisten en la administración de un extracto del alérgeno responsable a dosis progresivamente crecientes e intervalos regulares de tiempo, con el objetivo de inducir tolerancia al mismo. Es el único tratamiento en la actualidad que puede modificar la respuesta alérgica haciendo que el paciente adquiera una mayor tolerancia a los alérgenos de animales, disminuyendo los síntomas, la necesidad de medicación y logrando un mejor control de la enfermedad. Se dispone de vacunas sublinguales de administración diaria o subcutáneas de administración mensual, que se mantienen al menos durante tres años para conseguir una respuesta suficiente y mantenida en el tiempo.

Este tratamiento se recomienda en individuos alérgicos a animales en los que su exposición es inevitable (como veterinarios o trabajadores de laboratorio) o en aquellos pacientes que voluntariamente deciden no retirar el animal de la vivienda. En la actualidad existen inmunoterapias frente a gatos, perros y caballos, tanto por vía sublingual como subcutánea. Para animales de laboratorio (ratones, ratas y conejos) existen estudios no controlados con inmunoterapia que han demostrado cierta mejoría, aunque no se ha establecido si detienen la progresión de los síntomas y el deterioro en la fun-

ción pulmonar en las personas que trabajan con ellos. Asimismo, existen ensayos controlados con placebo y en doble ciego con extractos de perro y gato por vía subcutánea que demuestran ser un tratamiento seguro y eficaz.

■ ¿EXISTEN RAZAS DE PERROS Y GATOS QUE NO PRODUZCAN ALERGIA O HIPOALERGÉNICAS?

Se ha especulado que determinadas razas de perro y gato son menos alergénicas, porque tienen menos pelo, es más corto o se les cae menos, de modo que desprenden menos alérgeno.

Entre las razas de gatos con menor capacidad de producir alergia se han incluido el Siberiano, el Devon, Cornish Rex, el Russian blue y el Siamés. Entre las razas de perro que desprenden menos pelo y caspa se han descrito, entre otras, el Terrier americano, el Yorkshire Terrier, el Schnauzer, los perros de agua (Español, Poodle, Caniche), el Galgo, el Samoyedo y el Airedale Terrier.

Desafortunadamente, no hay evidencia científica que confirme la existencia de estas razas "hipoalergénicas". Casi todos los alérgenos se originan en la saliva y la secreción sebácea, y es en la caspa, y no en el pelo, donde más se acumulan. Por ello, aunque haya razas de perros o gatos sin pelo, los seguirá produciendo. Así los gatos Sphynx (esfinge) que no tienen pelo, ocasionan incluso más síntomas.

No obstante, puede haber animales que individualmente tengan un nivel mayor o menor de alérgenos y puedan causar menos síntomas de alergia que otros. Posiblemente las razas más pequeñas produzcan menos alérgenos por tener una menor superficie corporal. También se reduce considerablemente el nivel de alérgenos en los gatos y perros castrados, ya que su producción está aumentada por las hormonas sexuales.

Se han llevado a cabo intentos de crear gatos menos alergénicos modificando su ADN. Las compañías Indoor Biotechbologies y Felix Pets han realizado experimentos en los que eliminan el gen que produce el Fel d 1 y que causa la alergia. Sin embargo, obtener animales editados genéticamente es complicado, ya que el proceso puede implicar la clonación y manipulación de los embriones. Además, nadie sabe si los gatos sin Fel d 1 podrían crecer sanos.

Otras compañías han anunciado la creación de razas hipoalergénicas, sin modificación genética, creadas a partir de animales seleccionados por tener niveles más bajos de alérgenos. No obstante, estas compañías no proporcionan estudios que demuestren que se reduzca de forma efectiva los niveles de Fel d 1 en las casas con estos gatos. En 2009 la compañía Allerca anunció la comercialización de dos razas de gatos hipoalergénicos (Allerca GD y Ashera GD), creadas a partir de cruces de animales con variaciones génicas que daban lugar a proteínas menos alergénicas. En 2013, una investigación de la ABC descubrió que uno de estos gatos no era diferente de un felino normal y posteriormente la compañía desapareció.

Otros intentos novedosos para reducir la cantidad de alérgenos secretados por los gatos consisten en inmunizar a los animales contra su Fel d 1, o incluir en su alimentación anticuerpos específicos para Fel d 1. Recientemente, la marca Purina ha lanzado al mercado un alimento (Pro Plan LiveClear) basado en huevo de gallina que contiene estos anticuerpos contra Fel d 1. Al ser ingerido por el gato, neutraliza el Fel d 1 de la saliva y conseguiría disminuir su capacidad de producir alergia en los humanos. Este alimento ha demostrado ser seguro para la salud de los gatos y conseguir una reducción en la cantidad de Fel d 1 "activo" en los gatos que lo ingieren. Se necesitan estudios más amplios, a más largo plazo y ver si estos niveles se reducen lo suficiente como para no ocasionar síntomas en pacientes alérgicos.



La alergia a mamíferos es la alergia a animales más frecuente, siendo el perro y el gato la causa más común, seguidos de los roedores (ratones, conejillos de Indias, jirbos, hámsteres) y conejos.

■ ¿QUÉ MASCOTAS PRODUCEN MENOS ALERGIA?

La alergia a mamíferos es la alergia a animales más frecuente, siendo el perro y el gato la causa más común, seguidos de los roedores (ratones, conejillos de Indias, jiribos, hámsteres) y conejos. La alergia a las mascotas rara vez es causada por animales que no tienen pelo, como los peces y los reptiles.

■ ¿ES RECOMENDABLE QUE UN PACIENTE ALÉRGICO AL POLEN O A OTROS ALÉRGENOS AMBIENTALES ADQUIERA UNA MASCOTA?

Una persona con atopía presenta mayor predisposición a sensibilizarse y desarrollar enfermedad alérgica si está expuesta a otras partículas en el medio ambiente, como los alérgenos de animales.

En trabajadores de animalarios, los individuos atópicos desarrollan 3,35 veces más alergia a los roedores que los que no lo son, de manera que la atopía constituye un factor de riesgo. Una persona puede hacerse alérgica a su mascota con el paso del tiempo, y esto sucede con más frecuencia si esa persona ya es alérgica a los polenes o a los ácaros. Otro problema añadido es la exposición, en las casas donde hay mascotas, a otros alérgenos como los ácaros o los hongos, que serían allí más abundantes. Aunque es una decisión personal adquirir una mascota, en estas circunstancias habría que valorar la repercusión que ocasionaría el tener que deshacerse del animal.

■ ¿ES POSIBLE DEJAR DE SER ALÉRGICO A UN ANIMAL CON EL PASO DEL TIEMPO?

Se sabe que cuanto mayor es la exposición a un alérgeno inhalado, mayor es el riesgo de sensibilizarse y desarrollar síntomas alérgicos.

Sin embargo, en el caso de alergia a los animales, se ha visto que la exposición continuada a niveles elevados de alérgenos de animales puede inducir una forma de tolerancia, de manera que la persona alérgica nota cada vez menos síntomas. La inhalación continuada de altas concentraciones de alérgeno en el aire actuaría de la misma manera que las vacunas, ocasionando una respuesta de anticuerpos IgG frente al alérgeno. Sin embargo, esta respuesta "protectora" puede disminuir rápidamente si cesa la exposición al animal, como ocurre al residir temporalmente fuera de la casa, de manera que, cuando regresan y vuelven a tener contacto con

los animales pueden presentar síntomas muy intensos. Este fenómeno es conocido en Estados Unidos como el efecto "Thanksgiving" porque es en este día festivo de noviembre cuando los estudiantes se reúnen con sus familias en sus hogares donde tienen los animales.

■ SI ADQUIERO UNA MASCOTA NUEVA Y EMPIEZO A NOTAR SÍNTOMAS DE ALERGIA O ASMA, ¿PUEDO INTENTAR ESPERAR Y VER SI DESARROLLO TOLERANCIA?

Algunas personas alérgicas a una mascota llegan a tener menos síntomas después de convivir tiempo con ella. Y niños alérgicos, que notan síntomas cuando se exponen ocasionalmente a perros y gatos, a veces los toleran o tienen menos síntomas cuando adquieren una mascota y la exposición es continua.

Sin embargo, la mayoría de las veces los síntomas se mantienen o se agravan y además no hay manera de averiguar con antelación qué personas llegan a ser tolerantes con el tiempo.

La estrategia de esperar y ver no se recomienda, sobre todo cuando los síntomas se van agravando, cuando se requiere más medicación o si el paciente empieza a notar asma.

■ ¿CONVIVIR CON ANIMALES DESDE EL NACIMIENTO PROTEGE FRENTE A PADECER ALERGIA?

Aún no está del todo claro si convivir con mascotas desde el nacimiento o en los primeros años de vida protege o supone un mayor riesgo de desarrollar alergia más adelante.

Numerosos estudios han analizado la relación existente entre la exposición a animales desde el nacimiento y en diferentes edades, y el desarrollo posterior de enfermedad alérgica respiratoria por animales u otros alérgenos. Los resultados de estos son contradictorios. Algunos encuentran que convivir con mascotas desde edad temprana protege de tener alergia, mientras que en otros no se afecta o se perjudica, aumentando el riesgo de asma. Estas discrepancias posiblemente estén en relación con diferencias en el diseño de los estudios o por factores de confusión, entre ellos, los diferentes patrones de exposición (tiempo, intensidad y modo), o el llamado sesgo de evitación selectiva, según el cual familias con alergia grave no están representadas en los estudios debido a que evitan tener mascotas por el miedo a desarrollar o agravar su enfermedad alérgica.

Una revisión de artículos publicados recientemente, incluidos estudios de cohortes desde el nacimiento, sugieren que la exposición temprana a los gatos y a los perros es probable que proteja del desarrollo posterior de enfermedades alérgicas.

Con respecto a los gatos, se ha postulado que la exposición en edades tempranas a niveles altos y mantenidos de alérgenos de gato, que permanecen suspendidos en el aire de las casas, produciría una respuesta inmune de tolerancia específica por anticuerpos IgG, similar a la que se obtiene en pacientes que reciben inmunoterapia con alérgenos.

La exposición temprana a perros parece que protege no solo de la sensibilización a los alérgenos de perro sino a la de otros inhalantes comunes. Se ha indicado que este efecto protector se debe al hecho de que estos niños están expuestos a una mayor concentración y diversidad de microbios, endotoxinas y otras sustancias bacterianas que actuarían como adyuvantes y modularían la respuesta inmune del niño, resultando en una menor incidencia de enfermedades alérgicas, como sucede en los niños criados en granjas con animales.

Los resultados de estos estudios varían según la edad de los niños estudiados, y de otros factores que pueden modificar este efecto protector.

Debido a que no hay una certeza completa con los datos disponibles hasta el momento, actualmente no se pueden establecer recomendaciones concretas sobre la conveniencia de adquirir o retirar una mascota de la casa con el único propósito de reducir el riesgo de desarrollar en el futuro una enfermedad alérgica en los niños.

■ ¿LOS ANIMALES PUEDEN TENER ALERGIA?

En los últimos años, los veterinarios han visto un aumento en las alergias padecidas por animales de compañía, con especial interés aquellas patologías alérgicas que afectan a los gatos y a los perros. En los perros es más frecuente que se presente como dermatitis atópica, una enfermedad que afecta a la piel con prurito intenso que puede asociar parches con menos pelo. Los alérgenos que están frecuentemente

implicados son los ácaros del polvo. Antes de llegar a este diagnóstico, deben descartarse otras enfermedades infecciosas de la piel como parásitos o infecciones cutáneas por hongos.

Los gatos y los caballos pueden presentar dermatitis atópica y asma, que en su mayoría se deben a alergia a pólenes. El asma llega a afectar entre el 1 % y el 5 % de los gatos, y habitualmente se presenta con síntomas de ahogo, dificultad para respirar, pitos al exhalar el aire, respiración rápida con la boca abierta, tos o incluso vómitos. El asma en los caballos se ha investigado, especialmente en los caballos de carreras, observando una respiración rápida y forzosa, con menor capacidad pulmonar en algunos de ellos. Ambas enfermedades se tratan con corticoides.

■ BIBLIOGRAFÍA

- DÁVILA, I., J. DOMÍNGUEZ-ORTEGA, A. NAVARRO-PULIDO, et al. «Consensus document on dog and cat allergy». *Allergy*, 73 (2018): 1.206-1.222.
- DE LAS HERAS, M. «Epitelios de animales como causantes de asma». En S. Quirce y J. Quiralte, eds. *Las bases alérgicas del asma*. Barcelona: MRA Ediciones, SEAIC y AstraZeneca, 2009.
- KONRADSEN, J. R., T. FUJISAWA, M. VAN HAGE, et al. «Allergy to furry animals: New insights, diagnostic approaches, and challenges». *J Allergy Clin Immunol*, 35 (2015): 616-625.
- MORAL A. J., P. CARRETERO, M. B. MATEO, y J. J. ZAPATA. «Principales alérgenos de interior». En I. J. Dávila, I. Jaúregui, J. M. Oalguibel y J. M. Zubeldia, eds. *Tratado de Alergología*. 2.^a ed., t. 1. Madrid: Ergon, 2016, 283-306.
- NILSSON, O. B., M. VAN HAGE, y H. GRÖNLUND. «Mammalian-derived respiratory allergens - implications for diagnosis and therapy of individuals allergic to furry animals». *Methods*, 66 (2014): 86-95.
- OJEDA, P., M. D. IBÁÑEZ, J. M. OLAGUIBEL, J. SASTRE, y T. CHIVATO; investigators participating in the National Survey of the Spanish Society of Allergology and Clinical Immunology Alergológica 2015. «Alergológica 2015: A National Survey on Allergic Diseases in the Spanish Pediatric Population». *J Investig Allergol Clin Immunol*, 28 (2018): 321-329.

CAPÍTULO 11

La rinitis y la rinoconjuntivitis

Dra. Ana M.^a Navarro Pulido

Médico especialista en Alergología. Unidad de Gestión Clínica de Alergología del Hospital Universitario Virgen Macarena, Sevilla

Dra. M.^a Teresa Dordal Culla

Médico especialista en Alergología. Unidad de Alergia, Servicio de Medicina Interna del Hospital Universitario de Bellvitge, L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona

Dra. María Cesárea Sánchez Hernández

Médico especialista en Alergología. Unidad de Gestión Clínica de Alergología del Hospital Universitario Virgen Macarena, Sevilla

RESUMEN

- La rinoconjuntivitis alérgica cursa con síntomas nasales (moco líquido, estornudos en salvas o rachas, congestión y picor nasal) y oculares (picor, lagrimeo y ojo rojo), tras una inflamación alérgica de la mucosa nasal y ocular.
- Los alérgenos responsables pueden variar según la región donde se resida: ácaros, polen, hongos y epitelios.
- La rinitis es la enfermedad alérgica más frecuente y puede afectar al 25 % de la población. En la mayoría de los casos se asocia conjuntivitis. Constituye un factor de riesgo para padecer asma bronquial.
- La historia clínica, la exploración y el estudio alérgico son suficientes para realizar el diagnóstico de rinoconjuntivitis alérgica.
- El tratamiento se debe adaptar a los síntomas de cada paciente, la gravedad y la duración de la afección. La evitación del alérgeno, los medicamentos y las vacunas frente a la alergia forman parte del tratamiento individualizado.
- Las vacunas con alérgenos son actualmente el único tratamiento disponible capaz de modificar la evolución natural de la rinoconjuntivitis alérgica.

■ ¿QUÉ ES LA RINITIS ALÉRGICA?

La rinitis alérgica consiste en una inflamación de la mucosa nasal mediada por anticuerpos de tipo IgE dirigidos específicamente frente a uno o más alérgenos. Se sospecha que una rinitis puede ser alérgica cuando aparecen síntomas como estornudos seriados, moco líquido, congestión nasal y picor (en la nariz o en el paladar, etc.), sobre todo si reaparece en determinadas épocas del año o ante la exposición a determinados alérgenos. También

es muy sugestiva cuando se asocian síntomas oculares (y entonces se denomina rinoconjuntivitis).

■ ¿EN QUÉ CONSISTE LA CONJUNTIVITIS ALÉRGICA?

La conjuntivitis alérgica es la respuesta inmunológica de la mucosa conjuntival frente a los alérgenos mediada por anticuerpos de tipo IgE. Se manifiesta principalmente



La rinitis alérgica se caracteriza por presentar síntomas como estornudos seriados, moco líquido, congestión nasal y picor (en la nariz, en el paladar, etc.).

como picor o prurito en ambos ojos, lagrimeo, secreción acuosa, enrojecimiento y/o edema de párpados (figura 1A). Generalmente, la conjuntivitis alérgica aparece asociada a síntomas de rinitis y/o de asma alérgicas.

■ ¿CUÁLES SON LOS ALÉRGENOS MÁS FRECUENTES QUE PUEDEN CAUSAR LA RINOCONJUNTIVITIS ALÉRGICA? ¿ES LO MISMO RINITIS ALÉRGICA QUE FIEBRE DEL HENO?

Los aeroalérgenos responsables de la rinoconjuntivitis alérgica pueden ser de interior (ácaros del polvo, mohos y animales domésticos), de exterior (pólenes y mohos) o encontrarse presentes en el lugar de trabajo del paciente (alérgenos ocupacionales: harinas, maderas, enzimas, látex, etc.). También puede presentarse una rinoconjuntivitis de forma aguda o inmediata como respuesta alérgica a fármacos y/o alimentos.

Los aeroalérgenos que desencadenan la rinoconjuntivitis alérgica varían en distintas áreas geográficas, debido a las diferencias climáticas (temperatura, humedad, pluviosidad, etc.) y de la vegetación propia de cada zona. La rinoconjuntivitis alérgica estacional causada por pólenes se denomina también como fiebre del heno. El nombre procede de la primera descripción que se hizo de esta enfermedad en el siglo XIX, cuando se describió un cuadro clínico que se manifestaba con síntomas nasales y oculares, por exposición a la "emanación de partículas del heno fresco".

■ ¿ES MUY FRECUENTE LA RINITIS ALÉRGICA? ¿Y LA CONJUNTIVITIS ALÉRGICA?

La rinitis alérgica afecta a un 25 % de la población, aunque con variaciones porcentuales según las distintas áreas geográficas y grupos de edad. Se considera que es la enfermedad más frecuente de toda la patología alérgica, seguida de la conjuntivitis, y lo habitual es que ambas enfermedades se presenten asociadas.

En el estudio Alergológica 2015, realizado en pacientes que acudían por vez primera a consultas de Alergología en España, la rinoconjuntivitis fue el principal motivo de consulta en el 54 % de la población pediátrica y en el 62 % de los adultos, porcentajes superiores a los resultados de décadas previas.

■ ¿CUÁLES SON LOS FACTORES DE RIESGO PARA PRESENTAR UNA RINOCONJUNTIVITIS ALÉRGICA?

Como en toda enfermedad alérgica, en el desarrollo de la rinoconjuntivitis alérgica influyen factores genéticos y ambientales. Los hijos de padres alérgicos tienen mayor probabilidad de desarrollarla, pero serán los factores ambientales a los que se expone cada persona los que acabén determinando si presentará o no una rinoconjuntivitis alérgica.

■ ¿QUÉ OTRAS CAUSAS DE RINITIS EXISTEN?

Además de la rinitis alérgica, existen otros tipos de rinitis cuyos síntomas pueden ser muy parecidos y resolverse o aliviarse con los mismos medicamentos, pese a no ser producida por aeroalérgenos, como ocurre en la *rinitis no alérgica eosinofílica*. La rinitis más habitual es la *rinitis infecciosa*, que puede ser vírica o



Figura 1. Conjuntivitis alérgica (A), queratoconjuntivitis vernal (B) y queratoconjuntivitis atópica (C)

bacteriana, y según la duración de los síntomas se clasifica en aguda o crónica. La *rinitis inducida por fármacos* se debe al mecanismo propio de acción de algunos medicamentos, como los antiinflamatorios no esteroideos o algunos antihipertensivos. Otros tipos de rinitis son la *rinitis gustatoria* (relacionada con la ingesta de alimentos picantes o muy calientes), la *rinitis hormonal* (relacionada con la toma de anticonceptivos, la pubertad, el embarazo o algunas enfermedades endocrinológicas), la *rinitis inducida por factores irritantes* (cambios bruscos de temperatura, aire frío y seco, exposición a la luz, humedad, olores fuertes, vapores irritantes, humo del tabaco, etc.), y la *rinitis medicamentosa* (producida por el abuso de descongestionantes nasales de forma crónica, que origina obstrucción nasal por efecto rebote). Finalmente, algunos pacientes presentan una *rinitis idiopática* o de causa desconocida, y en estos casos el diagnóstico se establece por exclusión, una vez descartadas el resto de las otras posibles causas.

■ ¿QUÉ ES LA HIPERREACTIVIDAD NASAL?

En la mucosa nasal hay muchas terminaciones nerviosas que regulan la función de las glándulas nasales y la permeabilidad de los capilares sanguíneos. Cuando dichas terminaciones nerviosas se estimulan, se producen una serie de fenómenos en la mucosa de la nariz que en última instancia ocasionarán estornudos, picor, congestión nasal o producción de moco. En algunos pacientes existe una especial sensibilidad de esas terminaciones nerviosas, que pueden activarse ante estímulos ambientales de nuestro entorno habitual aparentemente "normales" como cambios de temperatura, corrientes de aire, olores fuertes, sustancias irritantes, humos, etc. Esta hiperreactividad nasal puede estar presente tanto en la rinitis alérgica como en otros tipos de rinitis.

■ ¿QUÉ DIFERENCIA LA RINITIS ALÉRGICA DEL CATARRO COMÚN?

El catarro común es un proceso infeccioso que afecta a la mucosa nasal y a la faringe, casi siempre de origen vírico, mientras que en la rinitis alérgica la inflamación se debe a una respuesta inmunitaria de tipo IgE dirigida frente a uno o varios alérgenos. Aunque presentan síntomas similares (moqueo, estornudos, congestión), por lo general es posible distinguirlos: el catarro puede acompañarse de fiebre o febrícula; suele durar 7-10 días; la mucosidad es más espesa, amarillenta o verdosa, y los síntomas son continuos y persisten durante todo el día. Por el contrario, la rinitis alérgica no se acompaña de fiebre, es más fluctuante durante el día, la mucosidad suele ser líquida o transparente (como un goteo bastante continuo), y la duración de los síntomas es variable (de horas a días, a veces durante largas temporadas, en función de la exposición a los aeroalérgenos). La anosmia (pérdida del olfato) y la ageusia (pérdida del sentido del gusto) pueden presentarse en catarros por virus, y se han descrito especialmente como parte de los síntomas que pueden acompañar en la enfermedad de la COVID-19. Estas manifestaciones no suelen estar presentes en la rinitis alérgica.

■ ¿CÓMO SE DIFERENCIAN LA CONJUNTIVITIS ALÉRGICA DE OTRAS AFECCIONES OCULARES?

En la conjuntivitis alérgica existe una afectación de ambos ojos, con picor localizado cerca del lagrimal, así como enrojecimiento, lagrimeo y edema de párpados. Existen otros muchos tipos de conjuntivitis, que no son de causa alérgica y que deben diferenciarse con un buen diagnóstico oftalmológico.

En la *conjuntivitis infecciosa* (vírica o bacteriana) la afectación suele iniciarse en un ojo, aunque posterior-

Tabla 1. Clasificación de la rinitis alérgica

Según duración		
Intermitente	Persistente	
Los síntomas están presentes ≤ 4 días a la semana o durante ≤ 4 semanas consecutivas		Los síntomas están presentes > 4 días a la semana y > 4 semanas consecutivas
Según gravedad		
Leve	Moderada	Grave
Ninguno de los siguientes ítems están presentes <ul style="list-style-type: none"> • Alteración del sueño • Afectación de las actividades cotidianas, de ocio y/o deportivas • Afectación de las tareas escolares o laborales • Los síntomas son molestos 	Uno, dos o tres de los anteriores ítems están presentes	Los cuatro ítems anteriores están presentes

mente afectará a ambos, con secreciones que pueden ser acuosa o mucopurulenta, y a veces con inflamación de ganglios. En la *blefaritis*, el picor aparece sobre todo en el borde del párpado y se acompaña de escamas o costras alrededor de la base de las pestañas, junto con enrojecimiento. En el ojo seco, también denominado *queratoconjuntivitis seca*, los síntomas más frecuentes son la sensación de arenilla, quemazón, enrojecimiento y molestias a la luz (fotofobia). La *queratoconjuntivitis vernal* (figura 1B) se caracteriza por picor y fotofobia muy intensa, con engrosamiento del párpado, suele afectar a varones prepúberales y remite en la edad adulta. La *queratoconjuntivitis atópica* es más frecuente en varones adultos atópicos, suele asociarse a *blefaritis* crónica y produce afectación corneal que puede evolucionar con alteraciones permanentes de la visión (figura 1C).

■ ¿CÓMO SE CLASIFICA LA RINITIS Y LA CONJUNTIVITIS ALÉRGICA?

La rinitis alérgica se clasifica según su duración y su gravedad (tabla 1). Según su duración, en función de los días con síntomas, puede clasificarse en *intermitente* (presencia de síntomas cuatro o menos días a la semana y/o durante cuatro o menos semanas consecutivas) o *persistente* (síntomas durante más de cuatro días a la semana y más de cuatro semanas seguidas). Según la gravedad, la rinitis alérgica puede ser *leve*, cuando no se produce ninguna de las siguientes situaciones: alteración del sueño, deterioro de las actividades diarias, deportivas y/o de ocio, deterioro laboral o escolar, y síntomas molestos. En presencia de uno a tres procesos, la rinitis se considera *moderada*, y *grave* cuando se dan los cuatro.

Se ha propuesto la misma clasificación para la conjuntivitis, con los mismos criterios en cuanto a duración

y gravedad; así se distingue una conjuntivitis alérgica intermitente/persistente con una gravedad leve, moderada o grave.

■ ¿CÓMO AFECTA LA CONTAMINACIÓN A LA RINITIS Y A LA CONJUNTIVITIS ALÉRGICA?

Las partículas de emisión diésel producidas por el tráfico rodado y las calefacciones actúan irritando la vía respiratoria y favoreciendo la penetración de los alérgenos y otras sustancias ambientales en la conjuntiva, la nariz y los bronquios. Por este efecto irritante pueden desencadenar síntomas nasales y oculares incluso en personas no alérgicas. Por otro lado, la exposición a estas mismas partículas hace que las plantas que viven en áreas urbanas y próximas a tráfico rodado produzcan polenes más agresivos. También se ha comprobado que dichas partículas pueden potenciar la respuesta inflamatoria alérgica.

■ ¿EXISTE UNA ASOCIACIÓN ENTRE LA RINOCONJUNTIVITIS Y EL ASMA?

Desde hace unos años se considera que ambos procesos son una misma enfermedad con distintas manifestaciones según si se afecta la vía respiratoria superior y/o la inferior. Esta consideración se debe a que la mucosa de la nariz y la de los bronquios son muy parecidas, la reacción inflamatoria responsable de la rinitis y del asma es similar, y el asma y la rinitis coexisten en muchos pacientes (el 70-90 % de los pacientes con asma tiene rinitis y el 19-38 % de los pacientes con rinitis cursan con asma). Otro aspecto que refuerza el concepto de "vía respiratoria única" es el hecho de que algunos tratamientos son efectivos para ambas pato-

logías. Con frecuencia la rinitis precede al asma, por lo que se la considera un factor que predispone al desarrollo de la enfermedad bronquial.

Este concepto de "una misma enfermedad" también puede hacerse extensible a la conjuntivitis alérgica, con una reacción inflamatoria similar, una respuesta eficaz a tratamientos comunes y una asociación estrecha entre conjuntivitis-rinitis y también con el asma (el 20-44 % de los pacientes con asma tienen conjuntivitis y el 40-50 % de los pacientes con conjuntivitis presentan asma).

■ ¿TIENEN LOS PÓLIPOS NASALES ALGUNA RELACIÓN CON LA RINITIS ALÉRGICA?

Los pólipos nasales son proliferaciones inflamatorias que se originan en las fosas nasales y los senos paranasales. Suelen ser bilaterales y cuando son muy grandes pueden bloquear los conductos nasales y generar obstrucción nasal y pérdida del olfato. Solo entre un 0,5-1,5 % de los pacientes con rinitis alérgica presenta pólipos nasales, por lo que no se ha podido demostrar que la alergia intervenga en su desarrollo.

■ ¿PUEDE LA RINOCONJUNTIVITIS ALÉRGICA AFECTAR A LA CALIDAD DE VIDA?

Los síntomas de la rinoconjuntivitis deterioran la calidad de vida de los pacientes, con afectación del sueño, aparición de emociones negativas (irritabilidad, enojo, vergüenza, frustración), diminución de la concentración y en general afectación de las actividades diarias. Su repercusión es importante en las rinitis persistentes o en las moderadas o graves.

Asimismo, constituye un consumo de recursos económicos derivados de los gastos directos (visitas al médico, consumo de medicación) y de los gastos indirectos que resultan de la disminución en la productividad laboral-académica, que se traduce en días de absentismo y un menor rendimiento en el trabajo o en los estudios durante la enfermedad.

■ ¿CÓMO SE DIAGNOSTICA LA RINOCONJUNTIVITIS ALÉRGICA?

Los síntomas óculo-nasales y los hallazgos en la exploración del paciente establecen la sospecha de rinitis y/o conjuntivitis alérgica. La causa se confirmará con la realización de pruebas cutáneas intraepidérmicas (*prick-test*) con los alérgenos sospechosos y/o mediante estudios analíticos para determinar la presencia



Pruebas intraepidérmicas (*prick-test*) para el diagnóstico de rinitis alérgica.

de los anticuerpos IgE específicos. En ocasiones es necesario realizar pruebas de exposición controlada nasal y/o ocular para identificar al alérgeno o alérgenos que desencadenan la reacción alérgica, aunque estas pruebas suelen estar más restringidas en el ámbito de la enfermedad de origen laboral o en estudios de investigación.

■ ¿CUÁL ES EL TRATAMIENTO ADECUADO PARA LA RINOCONJUNTIVITIS ALÉRGICA? ¿QUÉ BENEFICIO SE OBTIENE CON LAS DIFERENTES MEDIDAS TERAPÉUTICAS?

El tratamiento de la rinoconjuntivitis alérgica persigue suprimir los síntomas, mejorar la calidad de vida y evitar el progreso de la enfermedad. Debe ser individualizado, y debe tener en cuenta cuáles son los síntomas principales, su intensidad y frecuencia, así como el coste/beneficio y la seguridad de cada tratamiento.

También es importante valorar si la rinoconjuntivitis aparece aislada o va asociada al asma bronquial alérgica.

Para tratar la rinoconjuntivitis se dispone de unas medidas combinadas como la evitación del alérgeno (si ello se consigue no aparecen los síntomas, aunque no siempre es posible con los alérgenos ambientales), el uso de medicamentos (eficaces para controlar o reducir los síntomas alérgicos mientras se estén usando, aunque no detienen el progreso de la enfermedad) y la inmunoterapia o las vacunas antialérgicas (cuyo fin

persigue crear tolerancia frente al alérgeno que causa la rinitis alérgica).

■ ¿SON ÚTILES LAS MEDIDAS DE CONTROL AMBIENTAL?

Las medidas de control ambiental de alérgenos forman parte de la propuesta global del tratamiento de la rinoconjuntivitis alérgica, como una parte más del mismo, aunque no deben sobrevalorarse como una solución aislada. Los síntomas suelen desaparecer cuando se evita en su totalidad el alérgeno, como ocurre en los individuos alérgicos al polen fuera de la primavera.

Realizar de forma combinada y prolongada en el tiempo diversas medidas de evitación puede conseguir un descenso significativo del nivel de ácaros, aunque no siempre se acompaña de una suficiente reducción de los síntomas de la rinoconjuntivitis alérgica. Llevar a cabo medidas aisladas (usar fundas para el colchón, aspiradoras con filtro HEPA incorporado, emplear acaricidas o reducir el número de objetos que acumulan polvo) o intermitentes no resulta efectivo.

Desprenderse del animal que vive en el domicilio beneficia a los pacientes alérgicos, aunque pueden seguir expuestos en otros lugares públicos o privados. Las medidas de control ambiental combinadas y mantenidas en el tiempo, cuando se continúa la convivencia con la mascota, no aseguran una mejoría de los síntomas ni un control de la progresión de la enfermedad.

Las rinoconjuntivitis alérgicas por agentes laborales mejoran cuando el trabajador cesa de la exposición directa o, si ello no es posible, mejorará con la utilización de medidas de protección (mascarillas o gafas protectoras).

■ ¿DE QUÉ TIPO DE MEDICAMENTOS SE DISPONE PARA EL TRATAMIENTO DE LA RINOCONJUNTIVITIS ALÉRGICA?

Puede usarse medicación oral (comprimidos, jarrabes), nasal (esprays nasales) u ocular (colirios). La administración directa (en nariz u ojos) ofrece la ventaja de proporcionar una concentración más alta del medicamento y mayor rapidez de acción, aunque siempre es conveniente individualizar el tratamiento y considerar las preferencias en cada caso.

Los corticoides nasales son los fármacos que han demostrado ser más eficaces frente a todos los síntomas de la rinitis alérgica, incluida la obstrucción nasal. Los medicamentos más utilizados son los antihistamínicos orales de segunda generación. También pueden



Medicamentos disponibles para la rinoconjuntivitis alérgica.

usarse antihistamínicos nasales, con un efecto más rápido, que pueden combinarse con un corticoide nasal, lo que mejora su eficacia. Si predominan los síntomas oculares, el mayor beneficio se obtiene de fármacos de doble acción (antihistamínicos y estabilizadores de membrana). No deben utilizarse corticoides oculares de forma prolongada, sin control oftalmológico.

Existen otros medicamentos que se utilizan con menos frecuencia, como las cromonas. Los descongestionantes (nasales, oculares y orales asociados a antihistamínicos) solo deben administrarse en casos necesarios, si están indicados por el médico y durante períodos muy cortos. Los anticolinérgicos nasales pueden añadirse al tratamiento habitual cuando el moco líquido es muy abundante. Los antileucotrienos son medicamentos de administración oral, que pueden usarse cuando se asocia a asma bronquial.

■ ¿QUÉ EFECTOS SECUNDARIOS PUEDE TENER EL TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO EN LA RINOCONJUNTIVITIS ALÉRGICA?

El efecto secundario más importante de los antihistamínicos orales es la somnolencia, que se reduce con el uso de los de segunda generación, si bien la susceptibilidad es individual.

En el caso de los corticoides nasales, los de última generación se consideran seguros para un tratamiento a largo plazo, sin el riesgo de sufrir los temidos efectos secundarios de los corticoides orales.

Los descongestionantes orales poseen numerosos efectos secundarios y los nasales además provocan un efecto de rebote con aumento de la congestión nasal.

■ ¿CUÁL ES LA TÉCNICA PARA ADMINISTRAR UN ESPRAY NASAL?

La administración de un medicamento en spray nasal mediante una técnica adecuada proporciona mayor cumplimiento del tratamiento y menor probabilidad de sangrado nasal. El objetivo es alcanzar la zona con mayor inflamación alérgica y evitar que impacte en el tabique nasal. Previamente se puede limpiar la mucosidad sonándose con suavidad la nariz. La cabeza debe estar en posición vertical o ligeramente flexionada hacia adelante, para introducir la boquilla del spray orientada hacia la parte externa del orificio nasal. Para ello se recomienda utilizar la mano derecha para administrar el tratamiento en la fosa nasal izquierda, y viceversa (usando la mano cruzada). Se realiza una inhalación suave durante la aplicación del spray, y tras unos segundos se exhala el aire (figura 2).

■ ¿SE PUEDEN EMPLEAR VACUNAS EN EL TRATAMIENTO DE LA RINOCONJUNTIVITIS ALÉRGICA?

Las vacunas con alérgenos son el único tratamiento específico para tratar la causa responsable de la alergia y alterar la evolución natural de la rinoconjuntivitis alérgica. Pueden emplearse siempre que exista una relevancia clínica importante, y ello se determina mediante un adecuado estudio alergológico. Este tratamiento es complementario de la medicación sintomática y tiene como objetivo la reducción tanto de los síntomas de la rinoconjuntivitis como de la necesidad de administrar medicación. Su eficacia persiste incluso años después de acabar con su administración. Está demostrado que constituye un tratamiento preventivo para reducir la aparición de asma en personas con rinitis alérgica.

■ ¿QUÉ IMPORTANCIA TIENEN LOS LAVADOS NASALES CON SOLUCIONES SALINAS Y/O AGUA DE MAR?

El término "solución salina nasal" abarca una amplia variedad de posibilidades como soluciones salinas hipertónicas o isotónicas, agua de mar, soluciones tamponadas o no tamponadas, con administración en forma de spray o ducha, y a volúmenes muy variables. Los lavados nasales son bien tolerados, con un excelente perfil de seguridad y un bajo coste, por lo que en la actualidad su uso es ampliamente recomendado en el tratamiento de la rinitis alérgica.



Figura 2. Modo de dispensar el spray nasal

La solución salina nasal ha demostrado ser eficaz por sí misma; además, posee un efecto beneficioso adicional cuando se usa en combinación con otros tratamientos para la rinitis.

■ ¿SON DE UTILIDAD LAS TERAPIAS ALTERNATIVAS EN EL TRATAMIENTO DE LA RINOCONJUNTIVITIS ALÉRGICA?

No se dispone de pruebas concluyentes que avalen la eficacia de intervenciones como la acupuntura, la homeopatía o las hierbas chinas. La acupuntura tan solo podría ser apropiada para algunos pacientes como una terapia complementaria o bien en personas que desean evitar los medicamentos. Algunos remedios a base de hierbas han demostrado ser eficaces, pero suelen plantear problemas de seguridad e interacciones con otros medicamentos y pueden contener sustancias nocivas debido a la falta de controles rigurosos en su elaboración.

■ ¿LA CIRUGÍA PUEDE SOLUCIONAR LOS PROBLEMAS DE LA RINITIS ALÉRGICA?

El tratamiento de la rinitis alérgica es médico, siendo excepcional el uso de la cirugía. Algunos pacientes con rinitis alérgica presentan a la vez alguna alteración anatómica (como desviación del tabique nasal) o un aumento del tamaño de los cornetes (por padecer una rinitis de larga evolución). En estos casos puede que la obstrucción nasal no se alivie con el tratamiento médico y puedan beneficiarse de la cirugía.

■ ¿CUÁL ES EL TRATAMIENTO DE LA RINOCONJUNTIVITIS EN SITUACIONES ESPECIALES?

Durante la gestación, además de las medidas de evitación ambiental y los lavados nasales, el esquema de medicación será similar al de la rinitis alérgica en general, con algunas particularidades, y siempre que sea posible se priorizará la administración nasal. Como antihistamínicos, se pueden usar loratadina y cetirizina porque se consideran de bajo riesgo y también pueden administrarse durante la lactancia. El corticoide nasal permitido durante el embarazo es la budesonida por ser ampliamente estudiado. Las cromonas, aunque con baja eficacia, se consideran el fármaco más seguro, especialmente en el primer trimestre del embarazo. Los anticolinérgicos se desaconsejan durante el primer trimestre de gestación y los descongestivos deben evitarse durante todo el embarazo. Los tratamientos tópicos oculares más frecuentemente utilizados, como son los colirios de doble acción, no se recomiendan durante el embarazo. Con respecto a la administración de vacunas alergénicas, no existe contraindicación para continuar su uso durante el embarazo, siempre que exista una buena tolerancia; no se aconseja ni subir la dosis ni iniciar este tratamiento durante ese período.

En niños mayorcitos el tratamiento de la rinitis alérgica será básicamente igual que en los adultos, pero deberá ajustarse la dosis de algunos fármacos. En los niños más pequeños la rinitis alérgica puede manifestarse básicamente como obstrucción nasal, respiración oral, roncopatía y otitis de repetición.

En el caso de los ancianos, los cambios en la anatomía de la nariz relacionados con la edad y el menor contenido en agua corporal pueden favorecer la sensación de congestión nasal y sequedad de la mucosa, así como la formación de costras. Por otro lado, los cambios hormonales pueden predisponer a tener una mucosidad

nasal acuosa y abundante, que suele ser continua y muy molesta. A la hora de elegir la medicación, deberá tenerse en cuenta su tratamiento de base para otras enfermedades, con objeto de evitar interacciones.

■ BIBLIOGRAFÍA

- CLÍNICA MAYO. Rinitis alérgica (fiebre del heno). <https://www.mayoclinic.org/es-es/diseases-conditions/hay-fever/symptoms-causes/syc-20373039>. (Fecha de consulta: 1 de mayo de 2020.)
- DORDAL, M.T, C. PANIZO, y B. FERNÁNDEZ. «Manejo terapéutico de la rinitis». En I. J. Dávila, I. Jáuregui, J. M. Olaguibel y J. M. Zubeldia, eds. *Tratado de Alergología*. 2.^a ed., t. II. Madrid: Ergon, 2015, 525-42.
- SÁNCHEZ-HERNÁNDEZ, M. C., J. MONTERO, C. RONDON, J. M. BENÍTEZ DEL CASTILLO, E. VELÁZQUEZ, J. M. HERRERAS, et al. «Consensus Document on Allergic Conjunctivitis (DECA)». *J Investig Allergol Clin Immunol*, 25 (2015): 94-106. También disponible en Internet: [http://www.jaci.org/issues/vol25issue2/vol25issue02-2.htm](http://www.jiaci.org/issues/vol25issue2/vol25issue02-2.htm). (Fecha de consulta: 1 de mayo de 2020.)
- SEAIC (SOCIEDAD ESPAÑOLA DE ALERGIA E INMUNOLOGÍA CLÍNICA). Diario de Alergia de MACVIA-ARIA. <https://www.seaic.org/search/MACVIA-ARIA>. (Fecha de consulta: 1 de mayo de 2020.)
- SEAIC (SOCIEDAD ESPAÑOLA DE ALERGIA E INMUNOLOGÍA CLÍNICA). Recomendaciones para la administración de pulverizadores nasales. <https://www.youtube.com/watch?v=bCiMph-B7KU>. (Fecha de consulta: 1 de mayo de 2020.)
- SEAIC (SOCIEDAD ESPAÑOLA DE ALERGIA E INMUNOLOGÍA CLÍNICA). Rinitis en la escuela. <https://www.seaic.org/documentos/rinitis-en-la-escuela>. (Fecha de consulta: 1 de mayo de 2020.)
- WISE, S. K., S. Y. LIN, E. TOSKALA, R. R. ORLANDI, C. A. AKDIS, J. A. ALT, et al. «International Consensus Statement on Allergy and Rhinology: Allergic Rhinitis». *Int Forum Allergy Rhinol*, 8 (2018): 108-352. También disponible en Internet: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/alr.22073>. (Fecha de consulta: 1 de mayo de 2020.)

CAPÍTULO 12 ¿Qué es el asma?

Dr. Joaquín Sastre Domínguez

Médico especialista en Alergología. Jefe de Servicio de Alergología del Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz, Madrid
Profesor asociado de Medicina de la Universidad Autónoma de Madrid

RESUMEN

- El asma es una enfermedad inflamatoria de las vías respiratorias inferiores (bronquios) que frecuentemente se acompaña de rinitis.
- La inflamación es la causa de la obstrucción de los bronquios y la responsable de los síntomas que presentan los pacientes: tos, ruidos en el pecho y sensación de falta de aire.
- Es un síndrome que agrupa varias enfermedades, o lo que es lo mismo, hay varios tipos de asma bronquial.
- En España afecta aproximadamente a un 5-10 % de niños y a un 2-5 % de adultos. En las últimas décadas ha habido un claro incremento de esta enfermedad. Tiene un componente hereditario importante.
- En la mitad de los casos, la alergia a algún agente externo influye de forma importante en el asma. Los agentes implicados más frecuentes en esta enfermedad son los pólenes, los ácaros del polvo, los epitelios de gato y perro, y productos que se encuentran en los lugares de trabajo.
- El diagnóstico se debe basar no solo en la presencia de síntomas sino en unas pruebas específicas que confirmen la enfermedad, como el estudio alérgico y distintas pruebas funcionales respiratorias.
- El tratamiento debe abordarse de un modo completo, no únicamente con fármacos. Si se realiza bien se puede llegar a un control de la enfermedad muy aceptable.

■ ¿QUÉ ES EL ASMA?

El asma denomina una serie de enfermedades que se caracterizan por una obstrucción de las vías respiratorias, fundamentalmente los bronquios. La palabra asma proviene del griego (*aazein*) y significa "jadeo". La obstrucción bronquial se caracteriza porque es reversible, total o parcialmente, cuando aplicamos un broncodilatador o, en ocasiones, espontáneamente sin

tratamiento. La obstrucción es debida a dos factores: a la contracción de los músculos que rodean los bronquios y a la inflamación de la pared bronquial que hace que su luz se estreche. La inflamación de los bronquios contiene moco, líquido y células. Se manifiesta en los pacientes como una sensación de falta de aire, tos y ruidos al espirar el aire que se asemejan a un silbido (las llamadas sibilancias o pitos), aunque no siempre todos los síntomas están presentes en los episodios de asma.

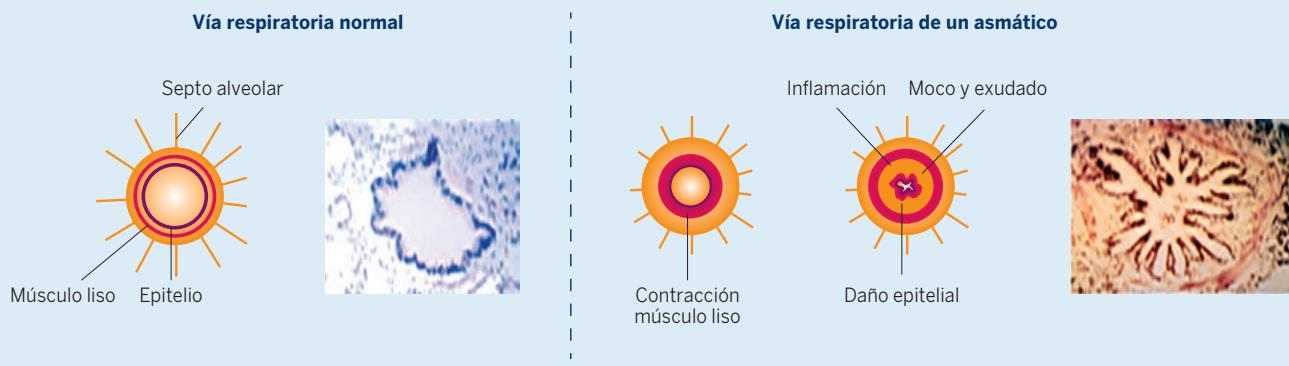


Figura 1. Componentes del asma

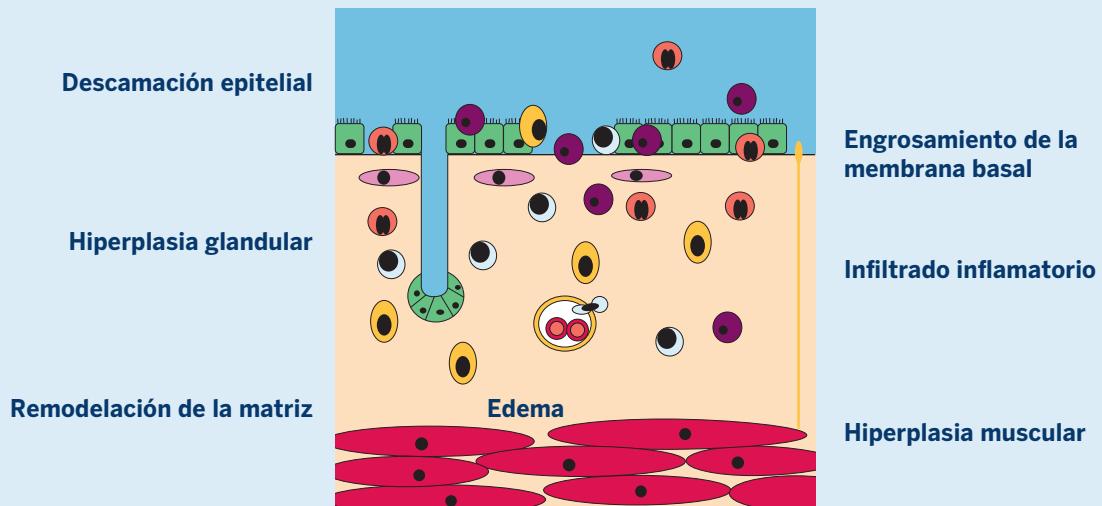


Figura 2. Alteraciones en los bronquios de los pacientes asmáticos

Otra característica de los pacientes asmáticos es que sus bronquios son más sensibles a ciertos estímulos y responden con un espasmo bronquial (hiperreactividad bronquial), mientras que las personas sin asma los toleran sin problemas (figuras 1 y 2)

■ ¿LOS SÍNTOMAS DE ASMA SON ESPECÍFICOS?

Los síntomas de asma que hemos comentado anteriormente no son específicos. Incluso el asma no tiene porqué expresarse con los mismos síntomas en todas las edades. En los niños, a veces la única manifestación es la tos, o la tos tras hacer un ejercicio o reírse.

Otras enfermedades de los pulmones los pueden producir, como las enfermedades derivadas del consumo de tabaco (enfermedad pulmonar obstructiva crónica o EPOC), las obstrucciones fijas localizadas en los bronquios como cuerpos extraños o tumores, o también las obstrucciones en la laringe. Algunas enfermedades cardíacas que producen al final un edema o acúmulo de líquido en el pulmón pueden desencadenar síntomas similares a los del asma, por lo que se le llama *asma cardíaca*. Cuando los médicos se enfrentan a síntomas que pueden coincidir con los de asma tienen que tener en cuenta muchas otras enfermedades, ya que el tratamiento y manejo son muy diferentes. Por eso decimos, en general, que “todo lo que pita (sibilancias) NO es asma”.

■ ¿TODA EL ASMA ES IGUAL?

La heterogeneidad en las causas y manifestaciones del asma hace que se considere como un síndrome (conjunto de enfermedades) y no como una sola enfermedad. Desde hace muchos años, los médicos clasifican el asma atendiendo a su posible etiología (alérgica, intrínseca o no alérgica, o de origen laboral) o a su intensidad o gravedad (leve, moderada, grave, mortal). En la actualidad, hay una tendencia a clasificar el asma según la valoración de una serie de características de diversa índole, como la expresión clínica, el tipo de inflamación, la edad de comienzo, la respuesta a la terapia, etc. Es lo que se llama *fenotipo*, que implica relacionar ciertas características clínicas con marcadores genéticos y ambientales. Actualmente se admiten varios fenotipos del asma clasificados en tres grandes categorías: atendiendo a criterios clínicos o fisiológicos; en relación con desencadenantes ambientales, y en relación con su patrón inflamatorio (tabla 1).

Se asume que puede haber cierto solapamiento en las distintas categorías, por lo que un paciente puede pasar de un fenotipo a otro. Para el asma infantil se han sugerido otros fenotipos basados fundamentalmente en la edad de comienzo: asma transitoria, asma no alérgica en niños de hasta 3 años, asma alérgica y asma tardía. Aunque esta clasificación cuenta con sus limitaciones, es útil porque tiene implicaciones en la historia natural de la enfermedad, en su tratamiento y en su pronóstico. Al conocerse mejor los mecanismos fisiopatológicos que subyacen en varios tipos de asma se habla de diferentes endotipos.

■ ¿CUÁL ES LA HISTORIA NATURAL DEL ASMA?

El asma no tiene por qué ser igual en todas las edades. Las manifestaciones clínicas pueden variar y las causas del asma también pueden variar. En los tres o cuatro primeros años de vida, la inflamación bronquial que causa el asma es debida, en muchas ocasiones, a infecciones víricas que en los niños predispuestos puede causar una intensa obstrucción bronquial. A partir de los cuatro años y hasta pasada la adolescencia, el asma suele tener una causa alérgica. Sin embargo, a partir de la tercera década de la vida el asma no suele ser alérgica, o bien su causa alérgica tiene menos importancia. La evolución de la enfermedad también varía según la edad. Si el asma aparece en los primeros tres o cuatro años de vida, esta desaparecerá en la mitad de los niños. Si lo hace a partir de los 4-6 años, el asma suele durar hasta pasada la adolescencia; luego puede remitir, pero en la mitad de los pacientes reapa-

Tabla 1. Clasificación de fenotipos o formas de presentación del asma

Adultos	
Fenotipos clínicos o fisiológicos	<ul style="list-style-type: none"> • Por gravedad: leve, moderada, grave • Progresión: en algunos pacientes la enfermedad es progresiva y en otros no • Predisposición a exacerbaciones: asma inestable • Con restricción crónica al flujo aéreo • Respuesta al tratamiento: asma refractaria, esteroide resistente o esteroide sensible • Por edad de aparición: comienzo temprano, adolescencia (con remisión o persistencia), asma del adulto • Asociada a obesidad
Fenotipos relacionados con desencadenantes	<ul style="list-style-type: none"> • Aspirina y otros antiinflamatorios no esteroideos • Alérgenos • Ocupacional o irritantes • Menstruación • Ejercicio
Fenotipos por tipo de inflamación bronquial	<ul style="list-style-type: none"> • Eosinofílico • Neutrofílico • Pauci-granulocítico (poca inflamación)
Niños	
	<ul style="list-style-type: none"> • Asma transitoria • Asma no alérgica en niños hasta 3 años • Asma IgE mediada o alérgica • Asma tardía

rece a partir de los 30-40 años. Cuando hace su aparición en la tercera o cuarta década de la vida, esta suele no ser alérgica. El asma en las personas más mayores en ocasiones se complica con otras enfermedades asociadas como la hipertensión, enfermedades cardíacas, aplastamientos vertebrales, etc., lo que hace más difícil su tratamiento. No obstante, también en algunos pacientes se atenúa su gravedad.

■ ¿EL ASMA SE HEREDA?

Tanto el asma alérgica como la no alérgica presentan un componente hereditario muy importante. La posibilidad de que un hijo tenga asma si uno de sus progenitores es asmático es del 25-50 %, y del 75 % si ambos son asmáticos. Parece que la presencia de asma en las mujeres hace que la probabilidad de herencia de asma



Figura 3. Prevalencia del asma en España

sea más intensa. En los gemelos univitelinos, si uno es asmático existen muchas posibilidades de que su hermano también lo sea. La capacidad de hacerse alérgico (atopia) parece que tiene una herencia algo distinta a la herencia del asma en sí. Existen estudios en los que se han demostrado que algunos genes están claramente asociados al asma, aunque algunos varían en distintas poblaciones y no solo hay un gen, sino que son varios los genes que interaccionan. No obstante, todavía no se utilizan como marcadores para prevenir el asma. En los últimos años también se ha constatado, gracias a lo que llamamos epigenética, que, aunque un individuo presente uno o varios genes asociados al asma, estos genes únicamente serán capaces de expresarse y producir la enfermedad en presencia de unos determinados factores ambientales.

■ ¿CUÁNTOS ASMÁTICOS HAY EN ESPAÑA?

Los estudios realizados en España muestran que entre un 3 y un 7 % de la población tiene asma. Esta cifra es algo más elevada (5-10 %) en la población menor de 6 años. La localización geográfica influye también en la prevalencia, o número de pacientes con la enfermedad. En general, las zonas de costa y de las islas en España presentan mayor número de asmáticos

que las zonas de interior. La comunidad española con más asmáticos es Canarias (figura 3).

■ ¿CUÁLES SON LAS CIFRAS DE ASMÁTICOS EN OTROS PAÍSES?

No todos los países tienen la misma prevalencia de asma. Las cifras más altas se dan en países de origen anglosajón. Incluso se bromea con la observación de que tener el inglés como lengua materna es un factor de riesgo para padecer asma. En países como Reino Unido, Nueva Zelanda o Australia, la prevalencia del asma llega al 20-25 % de la población. Los países menos desarrollados económicamente suelen ofrecer las cifras más bajas de prevalencia, entre el 2 y el 5 %.

■ ¿EL ASMA ES UNA ENFERMEDAD CADA VEZ MÁS FRECUENTE?

Se calcula que en las últimas cuatro décadas casi se ha triplicado el número de casos de asma. Este aumento ha sido más importante en la población infantil. Esta tendencia al incremento se ha producido hasta finales de los años noventa, y en la actualidad parece haber frenado. Este número creciente de asmáticos se podría atribuir a la falta de diagnóstico en los años previos o a que en las estadísticas solo se reflejaban los casos más graves. Actualmente hay estudios bien realizados que demuestran claramente este incremento.

Aunque se ha comentado que el asma tiene un componente hereditario, el aumento de la frecuencia de esta enfermedad no se puede atribuir totalmente al componente genético, ya que se ha producido en un corto período de tiempo. Por tanto, hay que fijarse en los factores ambientales, o en la influencia de estos en la genética (epigenética).

Hay evidencias importantes de la influencia del ambiente en la prevalencia del asma. Por ejemplo, los alemanes nacidos antes de 1960 en Alemania Occidental tenían la misma prevalencia de alergia y asma que los alemanes del Este. En los nacidos después de esta fecha y sobre todo, entre 1985 y 1989, la prevalencia de alergia y asma era tres veces mayor que en los nacidos en el Oeste. La reunificación del país y el equilibrio en los estándares de vida han equilibrado esta cifra; ha aumentado el número de alérgicos y asmáticos en la Alemania del Este entre los nacidos tras la reunificación.

Esto nos hace pensar que el estilo de vida occidental provoca un aumento de alergias y asma, y que el riesgo aparezca en los primeros años de vida y que no se modifique posteriormente. ¿A qué factores podríamos atribuir

esta observación? Indudablemente, las cosas han cambiado desde la década de 1960. El número de enfermedades infecciosas y la falta de higiene han disminuido. Las viviendas han cambiado, son más herméticas, se ventilan menos y hay más alfombras y moquetas que pueden ser un reservorio para los ácaros del polvo, y la gente también tiene más mascotas. Se han producido cambios en el tráfico rodado y se ha registrado un aumento de cierto tipo de contaminación. Existen argumentos a favor de cada uno de los factores mencionados, pero es probable que sean varios, y en diferente proporción cada uno, lo que haya causado esta *epidemia*.

■ ¿ES LA CONTAMINACIÓN LA CAUSA DEL ASMA?

El tipo de contaminación atmosférica actual puede que esté más relacionada con el asma. Curiosamente, los países poco desarrollados que sufrían una polución intensa procedente del carbón no tenían un mayor número de individuos asmáticos. La llamada *contaminación moderna*, procedente de la combustión de los derivados del petróleo, parece que puede ejercer una marcada influencia en el asma, aunque no como causa intrínseca sino como agravante en personas que padecen asma. Los contaminantes más peligrosos para los asmáticos son el ozono, las partículas muy pequeñas emitidas por los motores diésel y el dióxido nítrico.

■ ¿CUÁL ES EL PAPEL DE LA ALERGIA EN EL ASMA?

En aproximadamente la mitad de los asmáticos adultos y casi en el 80 % de los niños la alergia desempeña un papel importante en el desencadenamiento del asma. Los alérgenos más relacionados con el asma son los ácaros del polvo, los pólenes, los epitelios de animales como perros, gatos, caballos, roedores y los hongos del ambiente. En algunos casos, los alérgenos son tan responsables del asma de los pacientes, que su evitación hace que desaparezcan prácticamente los síntomas. Algunas epidemias de ataques de asma se han relacionado con la exposición a alérgenos, como el asma tras las tormentas de primavera por el polen (figura 4).

■ ¿QUÉ ES EL ASMA INTRÍNSECA O NO ALÉRGICA?

Como se ha comentado con anterioridad, casi la otra mitad de los pacientes asmáticos no experimenta aler-

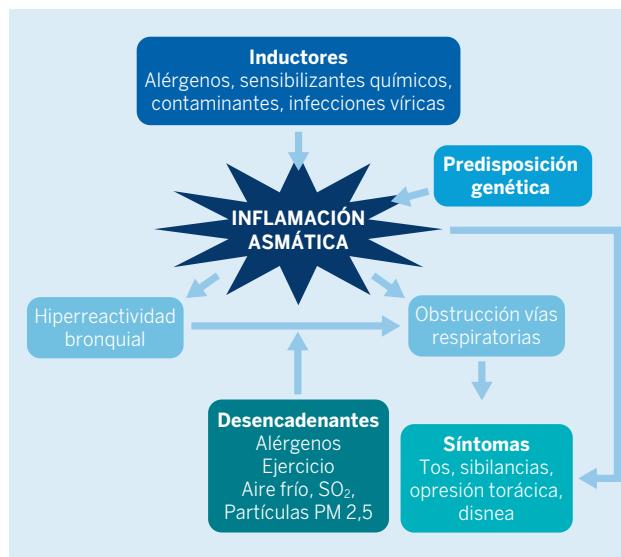


Figura 4. Mecanismos implicados en el asma bronquial

gia a ningún alérgeno. En este caso la inflamación y la consiguiente obstrucción bronquial son producidas por una alteración de su sistema inmunitario. Lo curioso es que la inflamación generada es prácticamente indistinguible de la producida por el asma alérgica.

■ ¿QUÉ INFLUENCIA TIENEN LOS FACTORES PSICOLÓGICOS EN EL ASMA?

Como otras enfermedades crónicas, el asma puede afectar a la calidad de vida de los sujetos que la padecen e influir en su estado psíquico, aunque nunca un problema psicológico causa la enfermedad. Un estado de ansiedad, angustia o miedo extremo puede inducir un ataque de asma, pero en personas que ya sufren la enfermedad. Aun así, son muy pocos los casos en que estas situaciones se producen. Es más frecuente que enfermedades psíquicas como la depresión o la angustia afecten a los síntomas de asma por una percepción alterada de estos. Se sabe que los pacientes asmáticos con depresión acuden con mayor frecuencia a urgencias por asma, y que en estos su control es más difícil. En un estudio reciente realizado en España los pacientes asmáticos tenían un grado de ansiedad superior al de la población general, y esta mejoraba cuando se realizaba un tratamiento adecuado del asma.

Hay una situación clínica llamada alexitimia, en la cual existe una mala percepción de los síntomas y que predispone a que los pacientes asmáticos acudan a urgencias por un ataque de asma en situaciones

críticas, porque no interpretan adecuadamente su delicada situación clínica.

Se trata de un conocido factor de riesgo para padecer crisis muy graves. Por el contrario, hay pacientes mal diagnosticados de asma que únicamente padecen crisis de ansiedad.

■ ¿LA OBESIDAD PREDISPONE AL ASMA?

Se sabe que la obesidad es un factor que agrava el asma. Recientemente se ha realizado un estudio en España en el que se ha constatado que las personas obesas no padecen asma con más frecuencia que las que no lo son. Sin embargo, algunos estudios en otros países sí contemplan esta asociación, por lo que la consideran un factor de riesgo para padecer esta enfermedad. Cabe señalar también que en España cerca de un cuarto de nuestros pacientes asmáticos presentan obesidad, y esta es más frecuente en individuos con asma más grave y con peor control, tanto en niños como en adultos. En pacientes asmáticos en los que se ha realizado cirugía bariátrica para reducir el tamaño del estómago por tratarse de casos con extrema obesidad, han mejorado del asma y han disminuido las exacerbaciones. Los factores y las vías implicados en pacientes con asma y obesidad incluyen cambios en la función pulmonar, alteraciones en la dieta y los nutrientes, dis regulación metabólica, cambios en el microbioma (tipos de bacterias que portamos) y diferencias en la regulación epigenética/genómica. En cualquier caso, siempre se recomienda a los pacientes asmáticos que regulen su peso.

■ ¿CUÁL ES EL PAPEL DEL AMBIENTE DEL TRABAJO EN EL ASMA?

En los países industrializados, se ha calculado que en el 15 % de los pacientes asmáticos su asma puede empeorar, o ser desencadenada, por algo que se encuentra en su lugar de trabajo. En aproximadamente un 5 % de los pacientes la sensibilización a una sustancia específica en el lugar de trabajo suele ser la causa. Es lo que se conoce como *asma ocupacional* o *laboral*. Las sustancias que con más frecuencia causan esta sensibilización son los cereales y enzimas en los panaderos; el látex en el personal sanitario; los decolorantes (persulfatos) y tintes en las peluquerías, o los isocianatos y acrilatos en numerosos procesos industriales. Siempre debe analizarse en qué trabaja o qué aficiones tiene un paciente asmático para así poder relacionar los síntomas con su trabajo. Es muy importante reali-

zar cuanto antes el diagnóstico, ya que la evitación del agente causal facilitará la remisión del asma o mejorarla notablemente en muchos casos. Cuanto más se tarde en diagnosticar el asma laboral u ocupacional peor es su pronóstico. Además, la demostración de que se trata de un asma laboral implica unas connotaciones legales, ya que está considerada una enfermedad que conlleva unos derechos, como la incapacidad laboral y el cobro de una pensión del Estado.

Otro problema importante es el hecho de que en algunos trabajos la atmósfera que respiran los trabajadores contiene contaminantes o sustancias irritantes que empeoran su asma. Esto es mucho más frecuente que la propia asma laboral. Estas situaciones deben ser investigadas, ya que hasta que no se consigue apartar al paciente de estos ambientes, el asma es difícilmente controlable. El lector encontrará más detalles sobre el asma laboral en el capítulo 13 de esta obra.

■ ¿PUEDE EL ASMA SER CAUSADA POR INFECCIONES?

Las infecciones virales son un desencadenante muy habitual de crisis de asma en niños que ya la sufren, y algo menos frecuente en adultos. No se ha podido demostrar claramente un cierto tipo de infección viral o bacteriana que desencadene la enfermedad en sí. Por tanto, se puede decir que las infecciones de las vías respiratorias agravan el asma preexistente pero no son su causa. En los últimos años se han realizado numerosos estudios sobre el microbioma (poblaciones bacterianas) en los pacientes asmáticos. Se ha constatado que las vías respiratorias de los pacientes asmáticos tienen más bacterias patógenas que las personas sanas, hecho que aumenta en los casos de asma más grave. Aunque también se ha estudiado si el microbioma en las vías respiratorias o en el tracto digestivo en los primeros meses de vida pudiera afectar al desarrollo posterior del asma, todavía es pronto para saber si su modificación podría influir en la aparición de esta enfermedad.

■ ¿LA COVID-19 AFECTA ESPECIALMENTE A LOS ASMÁTICOS?

La pandemia producida por este nuevo virus (SARS-CoV-2) afecta especialmente a las vías respiratorias superiores (nariz) e inferiores (bronquios) y en algunos casos produce una neumonía y un fallo pulmonar muy grave. En la gran mayoría de los pacientes cursa con un catarro de vías altas, molestias de garganta, fiebre y pérdida brusca del olfato. Estos síntomas suelen des-

aparecer en pocos días sin más afectación respiratoria. Después de analizar miles de casos en todo el mundo se ha podido deducir que los pacientes asmáticos, incluso los más graves, no tienen mayor propensión a padecer la COVID-19 ni que esta infección produzca un cuadro más grave que en los pacientes no asmáticos. En algunos casos de pacientes que suelen incumplir el tratamiento sí puede producir una exacerbación del asma, pero responden bien al tratamiento. Por ello, se recomienda que los asmáticos sigan el tratamiento recomendado, se hayan infectado o no, con inhaladores o incluso con cortisona o tratamientos biológicos si lo precisan (v. más adelante).

■ ¿LOS ALIMENTOS O ADITIVOS PRODUCEN ASMA?

La alergia a un alimento concreto raramente causa asma exclusivamente. Es más frecuente que si un paciente es alérgico a un alimento y se expone a este sufra una reacción alérgica generalizada que suele incluir ronchas, malestar general y asma. Hay algunos pacientes alérgicos a alimentos como pescados, mariscos o legumbres que al exponerse a los vapores de su cocción pueden experimentar una crisis de asma. Los aditivos causan muy pocas reacciones alérgicas en general. Existe un reducido porcentaje de asmáticos a los que la ingestión de sulfitos, contenidos en cervezas o vinos les produce congestión nasal y una crisis de asma.

■ ¿CÓMO INFLUYE EL TABACO SOBRE EL ASMA?

En España aproximadamente 12 % de los asmáticos son fumadores activos (frente a un 25 % de la población general). Se sabe que el tabaco disminuye la efectividad de los tratamientos que usamos con el asma. A largo plazo los asmáticos fumadores hacen un cuadro clínico que es una mezcla de asma y EPOC o enfermedad pulmonar obstructiva crónica de los fumadores, que complica su tratamiento así como su pronóstico.

■ ¿SE PUEDE PREVENIR EL ASMA?

Actualmente no existen medidas eficaces para evitar la aparición del asma salvo evitar el tabaquismo durante el embarazo. Se han estudiado factores que podrían incrementar el riesgo de desarrollar asma. La exposición temprana a antibióticos podría alterar el



El tabaco disminuye la efectividad de los tratamientos que se administran para el asma.

microbioma de los niños y este se ha asociado al asma y la obesidad. La teoría principal es que los cambios tempranos en el microbioma pueden alterar la maduración del sistema inmunitario y esta alteración precede al asma y a la atopía. Se ha demostrado que la suplementación con probióticos en la vida temprana (en el útero y/o en la infancia) para la madre, el lactante o ambos reduce el riesgo de atopía, pero no de asma. Pero, aun así, estas asociaciones no se han demostrado en ensayos controlados aleatorizados y, por tanto, no existen todavía suficientes datos para llevar a una recomendación generalizada en la práctica clínica. Mientras tanto, los esfuerzos en salud pública deben permanecer centrados en las medidas con potencial de mejorar la salud pulmonar y general como: reducir el tabaquismo y la exposición ambiental al humo de tabaco; reducir la contaminación del aire interior y exterior y las exposiciones ocupacionales; reducir la obesidad infantil y fomentar una dieta rica en verduras y frutas; mejorar la salud materno-fetal; promover la administración de vacunas infantiles, y reducir las desigualdades sociales.

■ ¿CÓMO SE DIAGNOSTICA EL ASMA?

Los síntomas clínicos del asma se pueden confundir con otras enfermedades tanto del pulmón como de las vías respiratorias superiores. Por este motivo, se deben realizar una serie de exploraciones para confirmar la presencia de asma antes de instaurar una medicación a largo plazo o medidas de evitación.

Además de las llamadas pruebas de alergia o los análisis de sangre para demostrar una sensibilización alérgica que pueda influir sobre el asma, es preciso

confirmar la presencia de obstrucción bronquial y, si es posible, del tipo de proceso inflamatorio de los bronquios. La exploración de la obstrucción bronquial se debe analizar mediante una espirometría y la respuesta a un broncodilatador (v. capítulo 43). Son pruebas muy sencillas y positivas en muchos pacientes. Cuando estas pruebas son negativas, se deberían efectuar pruebas para demostrar que el paciente tiene unos bronquios más sensibles o hiperreactividad bronquial. Estas se realizan mediante la inhalación de productos como la metacolina, la adenosina, el manitol o aire seco y observando si se produce una obstrucción bronquial mediante espirometrías seriadas. Son pruebas bastante específicas para detectar a los enfermos asmáticos, ya que los sujetos sin asma no presentan reacción a estos productos.

En pocas ocasiones es necesario realizar pruebas de exposición bronquial a los alérgenos sospechosos de causar asma y objetivar la respuesta bronquial del paciente.

La demostración de una inflamación en los bronquios es otro aspecto importante para confirmar la presencia de asma. En la actualidad existen dos métodos: uno es al análisis del óxido nítrico en el aire exhalado; es una prueba muy fácil de realizar, pues consiste simplemente en hacer pasar el aire espirado por un aparato detector; su sensibilidad es relativamente buena aunque no perfecta. El otro método consiste en el análisis del esputo, que se suele inducir haciendo inhalar al paciente agua con un cierto contenido en sal. Este método es algo más engorroso, pero es seguro para el paciente y ofrece más fiabilidad que la medición del óxido nítrico. El tipo de inflamación bronquial encontrada permite conocer cuál será la respuesta a la medicación antiasmática.

■ ¿CÓMO SE TRATA EL ASMA?

El asma, como cualquier otra enfermedad crónica, requiere un tratamiento completo y no solo basado en la administración de fármacos. El primer paso consiste en educar e informar al paciente sobre su enfermedad: en qué consiste, cuál es el tratamiento, qué hacer en las distintas situaciones que se pueden presentar, cuáles son los signos que deben alertarle para aumentar o modificar el tratamiento, y cuándo tiene que consultar a un servicio de Urgencias o a su médico habitual. Es muy importante ofrecer el máximo de información sobre los posibles efectos adversos del tratamiento y restarle miedo a los fármacos. Los profesionales deben dar las instrucciones por escrito para evitar interpretaciones equivocadas.

■ ¿DE QUÉ MEDICAMENTOS DISPONEMOS?

Para el tratamiento del control del asma existen varios fármacos; muchos de ellos se administran por vía inhalada con muy pocos efectos secundarios. El tratamiento del componente inflamatorio es la pieza fundamental del tratamiento a largo plazo. Para ello se utilizan, con gran éxito, corticoides inhalados en diferentes dosis. En muchas ocasiones se añade un broncodilatador de acción prolongada que abre los bronquios. La combinación de ambos suele requerir menos dosis de corticoides inhalados y mejora el control de la enfermedad. Los llamados broncodilatadores de acción corta se utilizan en momentos en los que se necesita una broncodilatación rápida, como en casos de crisis o reagudización del asma, pero no se deberían utilizar como tratamiento único de mantenimiento a largo plazo. Es muy importante instruir al paciente sobre el uso correcto de los inhaladores, ya que en muchas ocasiones la falta de control de la enfermedad sobreviene al realizar la técnica de inhalar estos medicamentos de forma incorrecta. Existen vídeos elaborados por la SEAIC que instruyen sobre el uso de los distintos tipos de inhaladores. El lector puede ampliar esta información en el capítulo 49 y en los anexos de la versión digital de esta obra.

Otra medicación antiinflamatoria, aunque menos potente que los esteroides inhalados, es el montelukast por vía oral. Para algunos casos de asma más graves de tipo alérgico, existe una medicación inyectable, el omalizumab (Xolair®). Este es un anticuerpo monoclonal que bloquea la IgE, molécula responsable en gran parte de la reacción alérgica. Desde hace poco se dispone también de otros tratamientos llamados "biológicos", indicados en asma graves no controlados y que tienen como marcadores de inflamación los eosinófilos elevados en sangre o en esputo. Concretamente se trata del mepolizumab (Nucala®), el benralizumab (Fasenra®), el reslizumab (Cinqaero®) y el dupilumab (Dupixent®). En algunos casos, deberá también recurrirse a la cortisona por vía oral o intramuscular para poder controlar los síntomas.

■ ¿ES ÚTIL EL CONTROL AMBIENTAL?

Evitar la exposición a un alérgeno que influye directamente en el asma es de sentido común y se ha demostrado que es beneficioso para esta enfermedad. Un ejemplo de ello es el asma laboral.

En el caso de los alérgenos de exterior, como los polenés o algunos hongos, es muy difícil conseguir que el paciente no los respire. La estrategia más común es



Equipo médico y diferentes medicamentos para el tratamiento del asma.

evitar la inhalación masiva, como en el caso del polen, evitando ir en moto o en el coche con las ventanas bajas. Para que estos alérgenos no pasen al interior de las viviendas se pueden utilizar complejos aparatos de filtración de aire. En algunas ocasiones se puede recomendar el uso de mascarillas faciales.

Los alérgenos de interior como los ácaros del polvo son difíciles de evitar y las medidas recomendadas como la utilización de fundas especiales en los colchones, el uso de acaricidas o de aspiradores con filtros especiales no suelen disminuir suficientemente el nivel de ácaros como para producir una repercusión clínica importante. No obstante, siempre son recomendables, del mismo modo que lo es evitar el uso de moquetas y alfombras que acumulan polvo. El uso de deshumidificadores que disminuyen la humedad ambiental por debajo del 40 % puede tener utilidad, pero son caros de mantener. En el caso de los animales domésticos que producen asma es recomendable que no comparten el domicilio con los pacientes.

■ ¿CÓMO ACTUAR CON LOS PACIENTES NO CUMPLIDORES DEL TRATAMIENTO?

A través de varios estudios se ha puesto en evidencia que solo el 50 % de los asmáticos crónicos cumple correctamente con la medicación recomendada, incluso en países donde los sistemas nacionales de salud cubren casi la totalidad del gasto de medición antiasmática. Para luchar contra este problema, hay que diseñar estrategias que puedan ayudar a los

pacientes a convertirse en buenos cumplidores, lo que es, en gran medida, responsabilidad del médico. Se debe dar una adecuada información sobre la enfermedad, sobre cómo actúa la medicación y por qué se prescribe, así como información sobre los posibles efectos adversos de esta.

Hay que sensibilizar a cada paciente para que se responsabilice de su enfermedad y evitar depender de los servicios médicos, pero insistir en cuándo debe acudir a una asistencia médica extraordinaria. El médico debe ser facilitador y evitar el paternalismo. En otras palabras, *educar sobre la enfermedad*. Esto tiene especial importancia en los adolescentes. En esta edad la cifra de incumplidores suele ser más elevada. La influencia de sus amistades, el caso omiso a la opinión de los adultos y la escasa consideración sobre el futuro hacen que cualquier consejo caiga en saco roto. Algunas pautas que pueden funcionar en esta edad son: evitar una sobre medicación; dar al adolescente una responsabilidad directa sobre su enfermedad y no a sus padres; dejar que se explique él mismo ante el médico sobre sus problemas; dejarle elegir los dispositivos de inhalación, y convencerle de que si mejora el control de su asma podrá tener una vida más normal.

■ ¿CUÁLES SON LOS FACTORES DE RIESGO PARA QUE UN ASMÁTICO TENGA ATAQUES AGUDOS DE ASMA?

Los principales factores asociados a los ataques agudos de asma incluyen el que se tengan síntomas con frecuencia, que no se tenga acceso a cuidados médicos, un régimen de tratamiento antiasmático poco adecuado, la presencia de otras enfermedades alérgicas asociadas, estar en la pobreza y un déficit de vitamina D. Otros factores que influyen, aunque en menor grado, son: la exposición al humo del tabaco, ser joven, la obesidad y un bajo nivel educativo de los padres.

■ ¿CÓMO CONTROLAR EL ASMA PROVOCADO POR EJERCICIO?

Algunos pacientes asmáticos sufren una crisis de asma al realizar ciertos ejercicios (a veces solo tienen tos). Incluso algunos pacientes al hacer ejercicio únicamente presentan asma y no asma crónica. Este síntoma es quizás más frecuente en los niños. El tratamiento ideal consiste en mantener controlada el asma crónica que suelen padecer, pero si esto no es suficiente, se recomienda inhalar un broncodilatador diez minutos antes de realizar el ejercicio que desencadena la crisis

asmática. Un ambiente frío y seco facilita el asma por ejercicio (v. capítulo 39).

El tipo de asma de los atletas de élite, el de los nadadores de piscinas cubiertas o el de quienes practican deportes de invierno se consideran casos particulares de asma. Estos sujetos no suelen tener asma crónica y solo desarrollan un broncoespasmo al realizar un ejercicio muy intenso. El tratamiento es similar: la inhalación de un broncodilatador antes de la prueba. Si un paciente está federado se debe someter a un diagnóstico de asma con pruebas de inhalación con metacolina, manitol o aire seco para demostrar que la padece.

■ ¿QUÉ ES EL ASMA INDUCIDA POR ASPIRINA Y OTROS ANTIINFLAMATORIOS?

Algunos pacientes asmáticos, quizá no más allá del 10 %, no pueden tomar antiinflamatorios como la aspirina y otros de efectos parecidos (ibuprofeno, diclofenaco, dexketoprofeno, naproxeno,...) porque les puede provocar una crisis grave. Suelen ser pacientes no alérgicos, con asma grave y que cursa, además, con una sinusitis intensa con poliposis. Estos pacientes suelen tolerar el paracetamol, el meloxicam y otro grupo de antiinflamatorios llamados coxibs. No obstante, en pacientes que hayan tenido reacciones a antiinflamatorios hay que probar la tolerancia a estos últimos de forma controlada y en una consulta hospitalaria. Pero hay que descartar la idea de que, en general, por ser asmático no se pueden consumir antiinflamatorios.

■ ¿QUÉ OTRAS ENFERMEDADES SE ASOCIAN AL ASMA?

Es muy común que tanto los pacientes con asma alérgico o no alérgico presenten una rinitis asociada (v. capítulo 11). También pueden presentar una sinusitis más intensa incluso con poliposis nasal. Esto ocurre en asmas más graves. También es frecuente que se asocien a otras enfermedades alérgicas como la dermatitis atópica (v. capítulo 18), alergia a alimentos (v. capítulos 20-27). Se deben tener en cuenta todas estas enfermedades para que sean tratadas adecuadamente.

Aasma y embarazo

El asma en pacientes embarazadas se puede comportar de distintas maneras. Sigue más o menos la regla de los tercios, uno mejora espontáneamente, otro no se modifica y en el otro puede empeorar. Las



En casos de asma alérgica causada por alérgenos como los ácaros, hongos, pólenes o epitelios, las vacunas pueden ser de mucha utilidad para el control del asma.

pacientes tienen que seguir con el tratamiento, eso sí, ajustándolo a su nivel de gravedad y utilizando medicamentos en los inhaladores que se consideran más seguros para la madre y el feto. Durante el parto también se les deberá administrar la medicación habitual (v. capítulo 38).

■ ¿SON ÚTILES LAS VACUNAS EN EL ASMA?

En esta obra existe un capítulo dedicado al uso de las vacunas en las enfermedades alérgicas, incluida el asma (v. capítulo 52). No obstante, podemos señalar que en casos de asma alérgica causada por alérgenos como los ácaros, hongos, pólenes o epitelios, las vacunas pueden ser de mucha utilidad para el control del asma. Las vacunas que han demostrado este efecto son aquellas que contienen altas dosis de alérgenos y deben ser manejadas solo por especialistas. Las vacunas sublinguales no son tan efectivas para tratar el asma como las subcutáneas (inyectadas). Aun así, y pese a los importantes efectos beneficiosos que producen en muchos casos, no siempre debemos esperar que las vacunas la curen definitivamente.

Otras vacunas útiles en los asmáticos incluyen la vacunación antigripal anual y la vacuna del neumococo.

■ ¿SON ÚTILES LAS MEDICINAS ALTERNATIVAS EN EL ASMA?

No se ha demostrado que ninguna medicina alternativa mejore el asma, incluida la acupuntura.

■ ¿PUEDE UNA DIETA MEJORAR EL ASMA?

No hay dietas que mejoren el asma. La llamada dieta mediterránea no parece que tenga una clara influencia en este aspecto. Un control del sobrepeso sí puede mejorar su control.

■ ¿SON ÚTILES LOS IONIZADORES O HUMIDIFICADORES EN EL ASMA?

Los ionizadores NO son útiles. Los humidificadores pueden ser de utilidad en áreas con bajo grado de humedad, siempre y cuando se limpian correctamente y de forma periódica. Si los pacientes son alérgicos a los ácaros u hongos ESTÁN CONTRAINDICADOS.

■ ¿CÓMO UN PACIENTE CON ASMA PUEDE HACERSE UN EXPERTO EN ESTA ENFERMEDAD?

Le recomendamos que haga el curso gratuito de "Soy experto en Alergia", avalado por la Sociedad Española de Alergología e Inmunología Clínica). Dentro de este curso hay un apartado que describe cómo controlar el asma (<https://soyexpertoenalergia.es/p/controlar-el-asma-es-posible>). Hay también Apps disponibles que le ayudarán a un mejor control de su asma: contralasmapp, asma control, Miasma, MyTherapy, Asthma Care Buddy, Asthma Check, Pulmón Virtual.

■ ¿QUÉ ASOCIACIONES DE ASMÁTICOS EXISTEN EN ESPAÑA?

Estas son algunas de las asociaciones de asmáticos existentes en España (tabla 2):

- Asociación de Asmáticos de Granada "Aire Libre".
- Asociación de Asmáticos del Principado de Asturias (AAPA).
- Asociación Gallega de Asmáticos y Alérgicos (ASGA).
- Asociación Asmatológica Catalana (AAC).
- Asociación de Asmáticos de Andalucía «Aire Libre».
- Asociación de Asmáticos Madrileños.
- Asociación de Asmáticos y Alérgicos de la provincia de Huelva.

Tabla 2. Asociaciones de asmáticos en España

Asociación de Asmáticos de Granada "Aire Libre"
► www.airelibre.org/
Asociación de Asmáticos del Principado de Asturias (AAPA)
► www.tucuentasmucho.com/cuidarse/AAPA/
Asociación Gallega de Asmáticos y Alérgicos (ASGA)
► www.respirar.org
Asociación Asmatológica Catalana (AAC)
► www.asmatics.org
Asociación de Asmáticos de Andalucía «Aire Libre»
► www.airelibre.org
Asociación de Asmáticos Madrileños (ASMAMADRID)
► www.asmamadrid.org/
Asociación de Asmáticos y Alérgicos de la provincia de Huelva
► www.tucuentasmucho.com/cuidarse/asmalher-huelva/
Asociación Navarra de Alérgicos y Asmáticos (ANAYAS)
► www.tucuentasmucho.com/cuidarse/ANAYAS/
Asociación de asmáticos de Palma de Mallorca
► www.tucuentasmucho.com/cuidarse/asociacion-asmaticos-palma-mallorca/
Asociación Española de Alérgicos a Alimentos y Látex
► www.aepnaa.org/
European Federation of Asthma and Allergy Associations (EFA)
► www.efanet.org/

- Asociación Navarra de Alérgicos y Asmáticos (ANAYAS).
- Asociación de asmáticos de Palma de Mallorca.
- Asociación Española de Alérgicos a Alimentos y Látex.
- European Federation of Asthma and Allergy Associations (EFA).

■ BIBLIOGRAFÍA

- GEMA. *Guía Española para el Manejo del Asma*. <http://www.gemasma.com/>. (Fecha de consulta: abril de 2020.)
- GEMA. *Guía Española para el Manejo del Asma. Guía para pacientes*. <https://www.gemasma.com/pacientes/>. (Fecha de consulta: abril de 2020.)

CAPÍTULO 13 El asma en el trabajo

Dr. Santiago Quirce Gancedo

Médico especialista en Alergología. Jefe de Servicio de Alergia del Hospital Universitario La Paz, Madrid

Profesor asociado del Departamento de Medicina de la Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de Madrid

RESUMEN

- En adultos con asma es muy importante considerar que la causa o empeoramiento del asma puede deberse a la exposición a sustancias laborales.
- El asma relacionada con el trabajo se divide en: asma ocupacional, causada por agentes específicos que se encuentran en el ambiente laboral, y asma exacerbada en el trabajo, que es el asma previa que empeora por la exposición a estímulos laborales.
- La diferenciación de ambos tipos es muy importante porque el tratamiento, el pronóstico y las repercusiones médico-legales son diferentes.
- El asma ocupacional es la enfermedad respiratoria profesional más frecuente en la mayoría de los países industrializados, representando el 10-15 % de todos los casos de asma en adultos.
- El diagnóstico de asma ocupacional debe confirmarse de forma precoz y objetiva, puesto que cuanto más larga sea la duración de la enfermedad peor es el pronóstico, y el tratamiento de elección es la evitación completa del agente causal.

■ ¿QUÉ RELACIÓN EXISTE ENTRE EL AMBIENTE DE TRABAJO Y EL ASMA?

En los adultos que padecen asma, especialmente cuando la enfermedad es de comienzo reciente, es muy importante considerar que la causa del asma o el empeoramiento de la misma pueden deberse a la exposición a sustancias que se encuentran en el ambiente laboral, lo que se denomina asma relacionada con el trabajo.

- Asma ocupacional, se refiere al asma causada por agentes específicos que se encuentran en el lugar de trabajo.
- Asma exacerbada en el trabajo, que es el asma preexistente que empeora por la exposición a diversos estímulos que ocurren en el trabajo.

La diferenciación de ambos tipos es muy importante porque el tratamiento, el pronóstico y las repercusiones médico-legales son distintos.

■ ¿QUÉ TIPOS DE ASMA RELACIONADA CON EL TRABAJO EXISTEN?

El asma relacionada con el medio laboral se divide en dos grandes grupos (figura 1):

■ ¿QUÉ ES EL ASMA OCUPACIONAL O PROFESIONAL?

El asma profesional, habitualmente denominado asma ocupacional (AO), se define como una enferme-



RADS: síndrome de disfunción reactiva de las vías respiratorias

Figura 1. Tipos de asma relacionada con el trabajo. Es importante distinguir el asma ocupacional (AO) del asma exacerbada en el trabajo. El AO puede tener una causa alérgica o ser inducida por irritantes a concentraciones altas (AO no alérgica)

dad caracterizada por la existencia de limitación variable al flujo aéreo, hiperreactividad bronquial (HRB) que es la tendencia de los bronquios a contraerse excesivamente por distintos estímulos, e inflamación bronquial, debida a causas y condiciones atribuibles a un determinado medio laboral y no a estímulos que se encuentran fuera del trabajo. Se distinguen dos grandes tipos de AO en función del mecanismo implicado:

- **Alérgica:** tiene un período de latencia (desde que comienza la exposición hasta que se desarrollan los síntomas), y engloba a todos los casos en los que existe un mecanismo inmunológico documentado o probable, que puede estar mediado por anticuerpos IgE o no. Incluye agentes de peso molecular alto (> 1.000 daltons), que generalmente son proteínas, y algunas sustancias químicas de peso molecular bajo (< 1.000 daltons).
- **No alérgica:** por lo general no existe un período de latencia, está representado por el asma inducida por agentes irritantes y su variante el síndrome de disfunción reactiva de las vías respiratorias (RADS).

■ ¿QUÉ SE ENTIENDE POR ASMA EXACERBADA EN EL TRABAJO?

Se define como el asma previa o concomitante que empeora en el lugar de trabajo por la exposición a sus-

tancias irritantes en concentraciones no tóxicas o por estímulos físicos. El empeoramiento del asma preexistente en el trabajo debido a estímulos inespecíficos es el principal diagnóstico diferencial del AO y posiblemente la causa más importante de errores diagnósticos. También debe tenerse en cuenta que una historia de asma previa no excluye la posibilidad de que un paciente pueda desarrollar AO tras un período de exposición en el trabajo.

■ ¿ES FRECUENTE EL ASMA OCUPACIONAL?

El AO es la enfermedad respiratoria de causa profesional más frecuente en la mayoría de los países industrializados. El asma de origen laboral tiene una gran importancia por sus implicaciones clínicas, socioeconómicas y médico-legales, por lo que el diagnóstico precoz es fundamental. Los datos disponibles indican que alrededor del 10-15 % de todos los casos de asma en adultos tienen un origen laboral. Aproximadamente en uno de cada 6 pacientes adultos con asma existe una posible asociación entre la exposición laboral y el asma. En un estudio europeo realizado en la población general se ha encontrado que del 0,2 al 0,5 % de los adultos jóvenes presentan asma relacionada con su trabajo. En España, el riesgo de asma atribuible a la exposición laboral se sitúa entre el 9 % y el 20 %.

■ ¿EXISTEN DATOS EPIDEMIOLÓGICOS EN ESPAÑA?

Los sistemas de vigilancia a través de registros permiten estimar la incidencia del AO. En España comenzó en el año 2002 en Asturias, Cataluña y Navarra, observándose unas incidencias de 48,4, 77,2 y 75,8 casos por millón y año, respectivamente. Según los datos de un registro nacional de notificación voluntaria de enfermedades respiratorias de origen laboral (EROL), los agentes etiológicos más frecuentemente implicados fueron los isocianatos (15,5 %), los persulfatos utilizados en peluquería (12,1 %), y los productos de limpieza (8,6 %). El número de casos de asma en España en 2008 atribuido a exposiciones laborales, considerando la presencia de síntomas compatibles e HRB, oscilaría entre 82.635 y 100.264 casos, con un coste de entre 155,8 y 174,3 millones de euros.

■ ¿CUÁLES SON LAS CAUSAS MÁS FRECUENTES DE ASMA OCUPACIONAL?

Las profesiones con un mayor riesgo de asma, según los resultados observados en la muestra española del Estudio Europeo de Salud Respiratoria (ECRHS), fueron los técnicos de laboratorio, los pintores (con pintura a pistola, que contiene isocianatos), los panaderos, los trabajadores de la industria del plástico y de la goma, los soldadores y los empleados en tareas de limpieza. En la actualidad se han realizado revisiones sistemáticas de estos agentes causales aplicando la medicina basada en la evidencia.

■ ¿DÓNDE SE ENCUENTRA INFORMACIÓN SOBRE LOS AGENTES CAUSALES DEL AO?

Existen listados exhaustivos de las principales sustancias causantes de AO de mecanismo inmunológico en varias publicaciones y páginas web:

- <https://www.worldallergy.org/education-and-programs/education/allergic-disease-resource-center/professionals/sensitizing-agents-inducers-of-occupational-asthma>
- <https://www.csst.qc.ca/en/prevention/reptox/occupational-asthma/Pages/occupational-asthma.aspx>
- <http://www.aoecdata.org/ExpCodeLookup.aspx>

En la tabla 1 se muestran las principales causas de AO de mecanismo alérgico y las profesiones más frecuentemente afectadas.

Tabla 1. Principales sustancias causantes de AO inmunológica y profesiones afectadas

Agente	Profesión o Actividad industrial
Sustancias de peso molecular alto	
Epitelios y orina de animales	Veterinarios, trabajadores con animales
Proteínas de marisco, huevo, leche	Manipuladores de alimentos
Ácaros de depósito	Granjeros, ganaderos
Deyecciones, plumas y ácaros de aves	Granjas avícolas
Harina de cereales, soja	Panaderos, manipuladores de grano
Enzimas (alfa-amilasa, celulasa, papaína, pepsina, bromelina)	Industria alimentaria y farmacéutica
Enzimas de <i>Bacillus subtilis</i>	Industria de detergentes
Polvo de ispaghula (psyllium)	Manufactura de laxantes, enfermeras
Serrín de madera (samba, ramíñ)	Trabajadores de aserraderos, carpinteros
Látex	Personal sanitario, manufactura de la goma
Gomas vegetales (guar, arábiga)	Industria alimentaria y farmacéutica
Sustancias de peso molecular bajo	
Isocianatos	Pintura a pistola, manufactura del plástico, poliuretano, aislantes
Anhídridos ácidos	Industria del plástico, resinas epoxi
Persulfatos	Peluquería, cosmética
Acrilatos	Manipuladores de pegamentos, prótesis
Sales de platino, vanadio	Trabajadores de refinería
Sales de níquel, cromo	Trabajadores chapado, niquelado, soldadores
Fármacos (antibióticos, piperasina, cimetidina, metildopa)	Industria farmacéutica
Desinfectantes (glutaraldehído, cloramina T)	Personal sanitario
Tintes reactivos	Industria textil

Las sustancias capaces de causar asma por su acción irritante son vapores, gases, aerosoles de líquidos o partículas que tienen un efecto tóxico directo en las

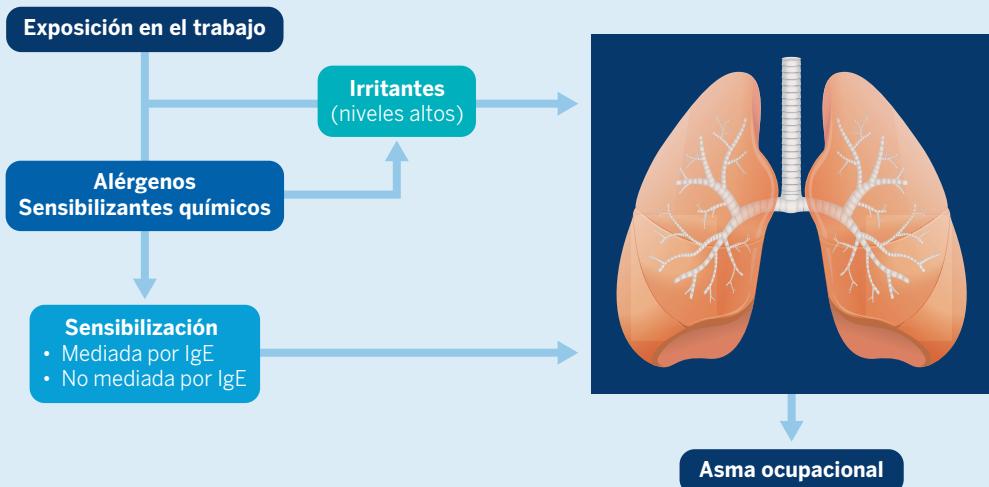


Figura 2. Mecanismos implicados en la patogenia del asma ocupacional

vías respiratorias. La penetración y toxicidad de estas sustancias va a depender de su solubilidad y del tamaño de las partículas. Los agentes etiológicos implicados en el asma inducida por irritantes son muy variados, pero los más frecuentemente citados son el dióxido de azufre, el cloro, el amoníaco y diversos ácidos y humos.

■ ¿POR QUÉ SE PRODUCE EL ASMA OCUPACIONAL?

El desarrollo de esta enfermedad depende de la procedencia, concentración y tipo de exposición ambiental, de las condiciones de trabajo, factores de higiene industrial, así como de la respuesta individual de cada persona expuesta. Puede ocurrir, por tanto, que a concentraciones altas un determinado agente cause una respuesta de broncoconstricción debido a su acción irritante, y en condiciones de exposición subirritante pueda producir una respuesta de tipo inmunitario.

Existen más de 575.000 productos empleados en la industria que son potencialmente nocivos para el aparato respiratorio. Alrededor de 400 de estas sustancias proteicas naturales o agentes químicos de bajo peso molecular han sido implicados como agentes etiológicos del AO.

Aunque la respuesta inmunitaria frente a estos agentes puede estar mediada tanto por anticuerpos como por células, el mecanismo más frecuentemente implicado en el dependiente de anticuerpos IgE específicos (AO alérgica), especialmente en el AO causada por agentes de peso molecular alto.

La figura 2 muestra los mecanismos implicados en la patogenia del AO.

■ ¿CÓMO SE PRODUCE EL ASMA OCUPACIONAL DE ORIGEN ALÉRGICO?

La mayoría de las sustancias de alto peso molecular que causan AO son proteínas de procedencia animal o vegetal que actúan a través de un mecanismo alérgico mediado por la inmunoglobulina (Ig) E. Estas proteínas se comportan como antígenos completos que estimulan la síntesis de IgE. No obstante, algunas sustancias químicas de bajo peso molecular necesitan combinarse con proteínas transportadoras, formando un complejo hapteno-proteína que también estimulará la síntesis de IgE. Cuando estas sustancias son inhaladas, se unen a la IgE específica que se encuentra en la superficie de unas células denominadas mastocitos y basófilos, desencadenando una secuencia de acontecimientos celulares que conducirán a la liberación de mediadores preformados o recién sintetizados, y al reclutamiento y activación de otras células, que en última instancia provocarán una reacción inflamatoria en las vías respiratorias, característica del asma.

Por otro lado, una gran parte de las sustancias químicas de bajo peso molecular causantes de AO actúan a través de un mecanismo no mediado por IgE, pero probablemente inmunológico. Es probable que en estos casos intervenga la hipersensibilidad de tipo celular o tardía.

■ ¿QUÉ ES EL SÍNDROME DE DISFUNCIÓN REACTIVA DE LAS VÍAS RESPIRATORIAS?

El síndrome de disfunción reactiva de las vías respiratorias o RADS fue descrito en 1985 en 10 pacientes que desarrollaron síntomas de asma tras una única exposición a altas concentraciones de diferentes gases, humos o vapores con propiedades irritantes. En todos los casos la exposición a concentraciones tóxicas de estos agentes se produjo de forma accidental o en condiciones de escasa ventilación, generalmente en el medio laboral o como consecuencia de accidentes. La duración de la exposición osciló desde pocos minutos hasta 12 horas, y en 5 de los casos la duración fue igual o inferior a 15 minutos. El intervalo desde la exposición al agente irritante hasta el comienzo de los primeros síntomas de broncoespasmo varió de escasos minutos a un máximo de 12 horas. Una de las características más importantes fue la persistencia de los síntomas de tipo asmático, durante al menos 3 meses, una vez finalizada la exposición y el tratamiento del episodio agudo. En todos los individuos se detectó HRB. Ninguno de los pacientes tenía antecedentes de enfermedad respiratoria antes de la exposición accidental a estas sustancias.

■ ¿PUEDE PRODUCIRSE EL ASMA POR EXPOSICIÓN REPETIDA A SUSTANCIAS IRRITANTES?

Se ha observado que la exposición repetida a concentraciones altas de sustancias irritantes puede desencadenar un proceso asmático.

Se han identificado dos tipos de presentación clínica del asma por irritantes: por un lado, el asma de comienzo súbito, análogo al RADS, y un segundo tipo de comienzo no tan súbito. En este último tipo, la exposición a la sustancia irritante implicada no era masiva, tenía una duración superior a las 24 horas, y el comienzo de los síntomas de asma se producía de forma más lenta y progresiva. El mecanismo implicado en este tipo de asma causada por exposición reiterada a concentraciones moderadas-altas de irritantes podría ser distinto, por lo que se ha señalado que la atopia o el antecedente de asma previa podrían contribuir de un modo significativo a la aparición de asma por irritantes de comienzo no tan súbito. Este tipo de asma es importante porque es el que pueden sufrir los trabajadores de la limpieza u otro tipo de personal expuesto a sustancias irritantes o tóxicas, como los equipos de rescate y las fuerzas de seguridad.

■ ¿CÓMO INFLUYE LA EXPOSICIÓN LABORAL EN LA APARICIÓN DEL ASMA OCUPACIONAL?

Las propiedades físico-químicas de las sustancias inhaladas, la concentración y la duración de la exposición, así como las condiciones en que se produce esta exposición son factores relevantes en la inducción de sensibilización respiratoria. La intensidad de la exposición necesaria para provocar la sensibilización inicial es mayor que la que se requiere para desencadenar crisis asmáticas en un individuo ya sensibilizado. Varios estudios han demostrado la existencia de una clara relación entre el grado de exposición a una sustancia potencialmente sensibilizante y la aparición de síntomas de asma o de HRB. La duración de la exposición, sin embargo, no parece ser un factor tan crítico, ya que el 40 % de los pacientes con AO tienen síntomas en los 2 primeros años de exposición, y en el 20 % restante los síntomas de AO aparecen a los 10 años de exposición. En el caso del asma por agentes irritantes también se ha encontrado que el riesgo de sufrirlo depende del grado e intensidad de la exposición a agentes irritantes tóxicos.

■ ¿LOS INDIVIDUOS ALÉRGICOS TIENEN MAYOR RIESGO DE SUFRIR ASMA OCUPACIONAL?

La atopia (sensibilización aeroalérgenos comunes) parece ser un factor predisponente para la sensibilización a sustancias laborales de peso molecular alto, como ocurre por ejemplo para los alérgenos derivados de animales de laboratorio o el látex. Por el contrario, la atopia no es un factor predisponente para el desarrollo de asma causada por sustancias de bajo peso molecular, como por ejemplo los isocianatos.

■ ¿CÓMO INFLUYE EL TABAQUISMO?

Los fumadores tienen un mayor riesgo de desarrollar sensibilización y asma frente a sustancias que causan sensibilización mediada por anticuerpos IgE. Parece ser que el efecto irritante del humo del tabaco sobre la mucosa bronquial favorece la penetración de los alérgenos, lo que facilita el acceso de los mismos a las células inmunitarias de la submucosa. Así, se ha encontrado que existe una asociación entre el hábito tabáquico y el desarrollo de AO causado por diversos agentes, tanto de alto como de bajo peso molecular, que actúan por un mecanismo dependiente de anticuerpos IgE.

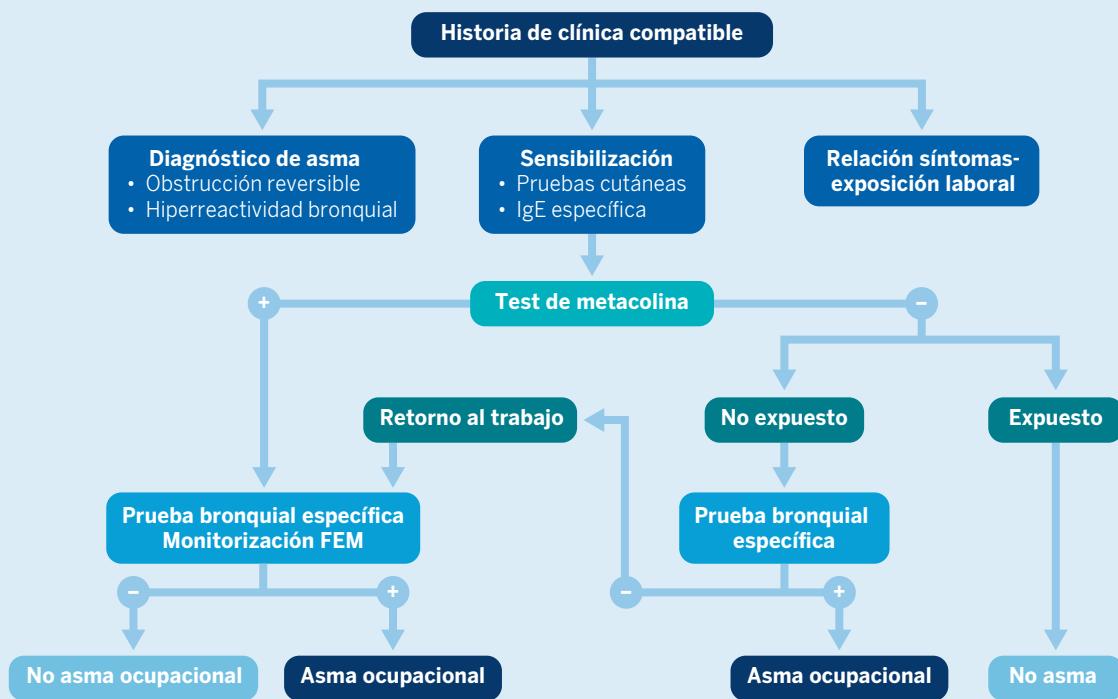


Figura 3. Algoritmo diagnóstico del asma ocupacional

■ ¿EXISTE UNA PREDISPOSICIÓN GENÉTICA PARA PADECER ASMA PROFESIONAL?

Probablemente la sensibilización frente a los alérgenos presentes en el medio laboral esté condicionada, al menos en parte, por ciertos factores genéticos, determinados y restringidos por el genotipo del sistema principal de histocompatibilidad (HLA). Se han descrito asociaciones entre determinados genotipos HLA y sensibilización a ciertos alérgenos laborales. Por ejemplo, la alergia a animales de laboratorio se asocia con HLA B15 y DR4, la sensibilización al anhídrido trimelítico se ha asociado con el HLA DR3, y los individuos con HLA DQB1*0503 parecen estar más predispuestos a desarrollar asma causada por isocianatos.

■ ¿CÓMO SE DIAGNOSTICA EL ASMA OCUPACIONAL?

El diagnóstico de AO debe confirmarse de forma precoz y objetiva, puesto que cuanto más larga sea la duración de la enfermedad peor es el pronóstico. El

diagnóstico de AO requiere, en primer lugar, demostrar la existencia de asma bronquial, y en segundo lugar, confirmar la relación del asma con el medio laboral. Esto implica la existencia de las siguientes características:

- Una historia clínica compatible.
- Obstrucción reversible al flujo aéreo (determinado por espirometría).
- Si no se detectara obstrucción bronquial, es necesario demostrar la presencia de hiperreactividad bronquial inespecífica (HRB).
- Establecer la relación del asma con el ambiente laboral mediante métodos objetivos.
- Idealmente identificar al agente etiológico.

El algoritmo diagnóstico del AO se muestra en la figura 3. Recientemente se ha publicado una normativa española sobre el asma ocupacional.

En el caso del asma por irritantes el diagnóstico se basa casi exclusivamente en criterios clínicos y en una historia muy detallada sobre el tipo e intensidad de las exposiciones laborales, así como en la objetivación de la obstrucción bronquial y de la HRB.

■ ¿CUÁLES SON LAS MANIFESTACIONES CLÍNICAS CARACTERÍSTICAS?

Los síntomas típicos incluyen episodios de disnea o fatiga, sibilancias (pitos en el pecho) y tos, que característicamente aparecen o empeoran en el trabajo y mejoran fuera del mismo. La historia clínica es por lo tanto esencial para el diagnóstico del AO y debe ser lo más detallada y exhaustiva posible. No obstante, los síntomas pueden ser atípicos tanto en su naturaleza como en su relación temporal con la exposición laboral. Por ejemplo, los síntomas pueden desencadenarse una vez concluida la jornada laboral, lo que es debido a la aparición de respuestas asmáticas tardías, que son relativamente frecuentes con los agentes ocupacionales, especialmente los de bajo peso molecular. En un estudio prospectivo se encontró que el valor predictivo positivo de la historia clínica era solo del 63 %, mientras que el valor predictivo negativo era del 83 %, lo que significa que la historia clínica es más útil para descartar el diagnóstico de AO que para confirmarlo.

■ ¿CÓMO SE VALORA LA EXPOSICIÓN AMBIENTAL EN EL TRABAJO?

Como parte importante de la evaluación de todo paciente con sospecha de AO también deben analizarse cuidadosamente las características de la exposición ocupacional y ambiental a agentes potencialmente causantes de AO. La valoración debe incluir una anamnesis detallada de los diferentes puestos de trabajo y tareas, así como de los procesos de producción en los que haya estado involucrado el trabajador. Debe investigarse la frecuencia e intensidad de las exposiciones laborales a agentes potencialmente causantes de AO. En muchos casos pueden obtenerse los datos de las fichas de seguridad de los productos presentes en el medio laboral, informes de higiene industrial, así como los datos de los registros médicos de los trabajadores expuestos. También puede ser muy útil realizar una visita de inspección al lugar de trabajo, para analizar y comprender mejor los procesos de producción y las posibles exposiciones laborales.

■ ¿QUÉ ES LA HIPERREACTIVIDAD BRONQUIAL Y PARA QUÉ SE UTILIZA?

La determinación del grado de HRB a agentes farmacológicos broncoconstrictores (metacolina o histamina) tiene utilidad en varios aspectos del estudio del AO. La HRB puede aparecer tras desarrollarse la sensi-



Los soldadores son trabajadores de riesgo por la exposición a sales de níquel.

bilización a un agente específico y, por otro lado, la HRB disminuye e incluso puede desaparecer tras cesar la exposición laboral. La ausencia de HRB (medida inmediatamente después de la jornada laboral) cuando un individuo ha estado trabajando durante 2 o 3 semanas, prácticamente descarta el diagnóstico de AO.

La determinación seriada de la HRB en el trabajo y fuera del mismo es un buen método para demostrar que el asma bronquial está relacionada con la exposición laboral. La HRB generalmente aumenta durante un período de exposición en el trabajo y disminuye cuando cesa la misma. Esta prueba se utiliza de forma paralela a la monitorización del flujo espiratorio máximo (FEM). No obstante, la medición seriada de la HRB no aumenta la sensibilidad ni la especificidad de la monitorización del FEM. Es necesario que el trabajador permanezca un mínimo de 10-14 días sin trabajar para poder observar una disminución de la HRB.

■ ¿EN QUÉ CONSISTE LA MONITORIZACIÓN DEL FLUJO ESPIRATORIO MÁXIMO?

La monitorización del FEM durante períodos de trabajo y de baja laboral es un método frecuentemente utilizado en el diagnóstico del AO. Esta prueba diagnóstica parece ser de gran utilidad siempre que se cumplan ciertos requisitos. Antes de comenzar la monitorización del FEM debe estabilizarse el asma y utilizar la mínima cantidad de medicación necesaria para controlar los síntomas. El paciente debe ser instruido en la correcta utilización del medidor de FEM (sencillo aparato portátil

que se le facilita al paciente) y sobre cómo registrar en un diario los síntomas y el consumo de medicación, así como anotar la jornada laboral y el tipo de exposición. La duración del estudio no está claramente establecida, aunque se ha sugerido que se registre el FEM durante al menos dos semanas mientras el sujeto está trabajando y también un mínimo de 10-14 días cuando se encuentre fuera del trabajo.

Con respecto al número de veces que debe medirse el FEM diariamente, se considera que cuatro mediciones repartidas a lo largo del día son suficientes. El uso de medicamentos para el asma no debe cambiarse durante todo el período de monitorización, ya que los resultados pueden ser difíciles de interpretar si el tratamiento se modifica. El análisis visual de los gráficos obtenidos parece ser el mejor método para valorar los resultados.

■ ¿QUÉ UTILIDAD TIENEN LAS PRUEBAS DE ALERGIA?

Cuando existe una sensibilización mediada por IgE a sustancias presentes en el ambiente laboral es posible utilizar pruebas cutáneas de alergia (*prick-test*) y pruebas serológicas (denominadas CAP o RAST) para su detección. Actualmente también puede detectarse el diagnóstico molecular, que permite detectar IgE específica a algunos componentes específicos de alérgenos laborales, sobre todo en el caso del látex, trigo y algunas enzimas. No obstante, la presencia de sensibilización a un agente ocupacional no es suficiente para el diagnóstico de AO, ya que los pacientes sensibilizados pueden estar asintomáticos. La respuesta inmunológica a un determinado agente únicamente significa que ha existido una exposición sensibilizante previa.

■ ¿SON ÚTILES LOS MARCADORES DE INFLAMACIÓN BRONQUIAL EN EL DIAGNÓSTICO?

Los marcadores no invasivos de inflamación bronquial, fundamentalmente el análisis de las células del esputo inducido y la fracción de óxido nítrico exhalado (FeNO) son una buena ayuda para el diagnóstico del AO. Además, algunas enfermedades similares, como la bronquitis eosinofílica ocupacional, solo puede detectarse utilizando estas técnicas.

La proporción de eosinófilos en el esputo está aumentada en muchos pacientes con AO inducida por sustancias de alto o bajo peso molecular, aunque en algún subgrupo de pacientes pueden predominar

los neutrófilos. La monitorización de la celularidad del esputo y el FeNO puede complementar el resultado de otras técnicas diagnósticas como las mediciones del FEM, la HRB a metacolina o la prueba de provocación específica para establecer el diagnóstico de AO.

■ ¿EN QUÉ CONSISTE LA PROVOCACIÓN BRONQUIAL ESPECÍFICA?

La prueba de provocación bronquial específica (PBE) se considera como la prueba de referencia o definitiva para confirmar el diagnóstico de AO, pero no siempre es necesario recurrir a ella. Consiste en la inhalación del agente sospechoso en dosis bajas y progresivamente crecientes, sin sobrepasar la concentración irritante. Esta prueba debe realizarse de forma controlada en un laboratorio especializado o bien puede efectuarse en el lugar de trabajo exponiendo al paciente durante períodos de tiempo de duración creciente. Tras la provocación bronquial se debe monitorizar de forma seriada y a intervalos cortos el volumen respiratorio máximo en el primer segundo (FEV1).

El objetivo de la PBE es confirmar la existencia de broncoconstricción y/o la aparición o aumento de la HRB tras la exposición al agente incriminado. La PBE sirve, al igual que la monitorización seriada del FEM, para demostrar de forma objetiva que existe una relación entre los síntomas asmáticos del paciente y la exposición a un agente presente en el medio laboral. Sin embargo, debido a que la monitorización del FEM puede manipularse y ser difícil de interpretar, la PBE es la prueba más fiable en el diagnóstico del AO.

En el caso de alérgenos hidrosolubles de alto peso molecular, que actúan a través de un mecanismo mediado por IgE, la combinación de una historia compatible, pruebas cutáneas positivas y la demostración de HRB se asocia con una probabilidad de padecer AO del 80 %, por lo que a veces no es necesario realizar la PBE.

■ ¿CUÁL ES EL TRATAMIENTO DEL ASMA RELACIONADA CON EL TRABAJO?

Una vez que el diagnóstico de AO por una sustancia sensibilizante se ha confirmado, es imprescindible que cese por completo la exposición a dicha sustancia, por lo que el paciente debe abandonar el puesto de trabajo que le afecta. Es importante diferenciar entre AO de mecanismo inmunológico del asma por irritantes, ya que el manejo en ambos casos difiere. Los individuos con AO por una sustancia sensibilizante deben evitar por completo la exposición a la misma, incluso a con-

centraciones mínimas. Esto implica que el trabajador debe ser reubicado en un área completamente distinta en la misma empresa o tiene que cambiar de empleo o de profesión. La utilización de respiradores (mascarillas, equipos de protección respiratoria) por lo general es ineficaz, ya que incluso exposiciones muy bajas pueden desencadenar crisis de asma. Ocasionalmente, puede conseguirse una disminución efectiva de la exposición cambiando los sistemas de producción o aislando los trabajadores por completo. Cuando no es posible reubicar al trabajador en otra área o eliminar por completo la sustancia implicada del medio laboral, el trabajador, a través de su Médico de Atención Primaria y Mutua Laboral, debe solicitar la incapacidad laboral por enfermedad profesional.

Los trabajadores con asma por irritantes pueden continuar en el trabajo trasladándolos a zonas donde haya una menor exposición y escaso riesgo de escapes accidentales, o bien aplicando medidas de control ambiental e higiene industrial para disminuir la exposición. No obstante, la exposición a irritantes puede empeorar los síntomas de asma, como ocurre en todo paciente asmático.

El tratamiento antiasmático debe incluir la utilización de medicación antiinflamatoria de control (generalmente corticosteroides inhalados), y la utilización de broncodilatadores a demanda. El trabajador debe ser correctamente instruido sobre su asma, las posibles exacerbaciones y signos de alarma, de las medidas de control ambiental y desalergenización, así como de la correcta utilización de la medicación.

■ ¿DESAPARECE EL ASMA OCUPACIONAL AL CESAR LA EXPOSICIÓN LABORAL?

Podría esperarse que al finalizar la exposición al agente causante del AO se produjera una remisión completa del asma. Sin embargo, este pronóstico favorable solo se observa en ciertos pacientes con AO (aproximadamente la mitad), mientras que en un porcentaje elevado continúan sintomáticos y con HRB, aunque generalmente sí se observa una importante mejoría al abandonar el trabajo o finalizar la exposición. Por el contrario, la persistencia de la exposición en el trabajo en los pacientes con AO inmunológica produce un deterioro progresivo de los síntomas de asma y de la función respiratoria.



Figura 4. Evolución y pronóstico del asma ocupacional. El mejor pronóstico se observa si cesa precozmente la exposición al agente causal y se instaura un tratamiento adecuado, produciéndose en algunos casos la remisión de la enfermedad, aunque si los síntomas son de larga duración lo más probable es que el asma persista. Si continúa la exposición laboral se observará un deterioro progresivo y un empeoramiento del control del asma

La figura 4 muestra las formas de evolución y pronóstico del AO.

■ BIBLIOGRAFÍA

- BAUR, X. «A compendium of causative agents of occupational asthma». *J Occup Med Toxicol*, 8 (2013): 15.
- GARCÍA GÓMEZ, M., R. URBANOS GARRIDO, R. CASTAÑEDA LÓPEZ, Y P. LÓPEZ MENDIÑA. «Costes sanitarios directos del asma de origen laboral en España: una estimación para el año 2008». *Arch Bronconeumol*, 48 (2012): 355-361.
- ORRIOLS MARTÍNEZ, R., K. ABU SHAMS, E. ALDAY FIGUEROA, M. J. CRUZ CARMONA, J. B. GLADIS ITURRI, I. ISIDRO MONTES, et al; Grupo de Trabajo de la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR). «Normativa del asma ocupacional». *Arch Bronconeumol*, 42 (2006): 457-474.
- QUIRCE, S., P. CAMPO, J. DOMÍNGUEZ-ORTEGA, M. FERNÁNDEZ-NIETO, E. GÓMEZ-TORRIJOS, A. MARTÍNEZ-ARCEDIANO, et al. «New developments in work-related asthma». *Expert Rev Clin Immunol*, 13 (2017): 271-281.
- QUIRCE GANCEDO, S., J. SASTRE DOMÍNGUEZ. «Asma ocupacional». En I. J. Dávila González, I. Jáuregui Presa, J. M. Olaguibel Rivera y J. M. Zubeldia Ortuño, eds. *Tratado de Alergología*. 2.^a ed., t. II. Madrid: Ergon, 2015, 667-680.
- TARLO, S.M., Y C. LEMIERE . «Occupational asthma». *N Engl J Med*, 370 (2014): 640-649.

CAPÍTULO 14

Vivir con asma: la influencia del entorno

Dr. Javier Subiza Garrido Lestache

Médico especialista en Alergología e Inmunología Clínica.

Clínica Subiza (Centro de Alergología-Inmunología clínica y Unidad de Aerobiología), Madrid

Dra. Vanessa Rodríguez García

Médico especialista en Alergología e Inmunología Clínica.

Clínica Subiza (Centro de Alergología-Inmunología clínica y Unidad de Aerobiología), Madrid

RESUMEN

En el desarrollo del asma están implicados tanto factores genéticos como ambientales. Entre estos últimos se encuentran:

- *El cambio de estilo de vida.* La falta de exposición a infecciones y endotoxinas al comienzo de la vida favorece el desarrollo de alergia y asma. El sedentarismo de las pantallas nos expone más a los alérgenos e irritantes de interior. El estrés en mujeres embarazadas es otro factor inductor de asma.
- *La dieta.* La lactancia materna protege del asma, siempre que la madre no sea alérgica. La vitamina D durante el embarazo disminuye el riesgo de asma. Los probióticos, en la temprana infancia también protegen. La disminución en la ingesta de omega 3 y antioxidantes y el aumento de la ingesta de omega 6, favorecen el asma. El asma es más frecuente y grave en personas obesas.
- *La exposición a nuevos alérgenos.* El asma alérgica, especialmente causada por pólenes, está aumentando a consecuencia del cambio climático.
- *Irritantes de interior.* El tabaco de tercera mano (olor) puede ser tan perjudicial como el propio humo. El formaldehído procedente de los muebles nuevos y de los olores de barniz actúa como un irritante que agrava el asma.
- *Irritantes de exterior (polución).* Las partículas procedentes de los motores diésel, incrementan la inflamación de las vías aéreas y aumentan hasta 27 veces más la alergenicidad de los pólenes.

La identificación de los factores que puedan aumentar el riesgo de desencadenar asma permitiría crear estrategias de prevención con objeto de impedir su actuación y disminuir dicho riesgo, aunque aún queda mucho por investigar.

■ ¿ES MUY IMPORTANTE LA INFLUENCIA DEL MEDIO AMBIENTE EN EL DESARROLLO DEL ASMA?

En el desarrollo del asma, están implicados tanto factores genéticos como ambientales, que influyen en el sistema inmunitario, por lo que produce enfermedades alérgicas. Frente a los primeros, no podemos actuar en la actualidad, pero sí podemos hacerlo frente a los segundos, mejorando de este modo la calidad de vida, reduciendo tanto el número como la gravedad de las crisis y optimizando el control de las mismas en los pacientes asmáticos, e incluso disminuyendo el número de pacientes que padecen dicha enfermedad.

En los últimos años hemos objetivado un incremento significativo en la prevalencia, no solo del asma bronquial, sino de todas las enfermedades alérgicas en los países industrializados, por lo que es más frecuente en zonas urbanas, países ricos y occidentales, que en zonas rurales, países pobres y del este de Europa. Y esto se debe fundamentalmente a los cambios producidos en nuestro estilo de vida y al aumento del nivel socioeconómico, y no tanto a los factores genéticos, ya que estos necesitan muchos años para producirse, cuando por el contrario el incremento de este grupo de enfermedades ha sido muy rápido.

■ ¿CUÁLES SON LOS FACTORES AMBIENTALES QUE SE HAN RELACIONADO CON EL INCREMENTO DEL ASMA?

Entre los factores ambientales y ecológicos relacionados con el aumento de esta enfermedad estarían incluidos:

- El cambio de estilo de vida (viviendas más aisladas, más higiene, estrés, etc.).
- La dieta (disminución en la ingesta de omega 3 y antioxidantes).
- La exposición a nuevos alérgenos y contaminantes:
 - De interior (humo de tabaco, formaldehído, aeroalérgenos de interior —ácaros, epitelios de animales, hongos—, alérgenos ocupacionales).
 - De exterior (polución ambiental, aeroalérgenos de exterior —pólenes y hongos—).

■ ¿CÓMO HAN INFLUIDO LOS CAMBIOS EN EL ESTILO DE VIDA?

En los últimos años, se ha puesto mucho énfasis en la *desinfección ambiental* y en la limpieza desde el

nacimiento. La esterilización de los utensilios para la alimentación de los bebés, la limpieza excesiva y constante tanto de la piel como del ambiente en el que se desarrollan los más pequeños, así como la reducción de la lactancia materna (en la actualidad, y desde la incorporación de la mujer al mundo laboral, ha disminuido tanto el número de lactantes maternos como el tiempo que reciben los bebés leche materna, que suele corresponderse con los meses de permiso por maternidad), han contribuido a la alteración del funcionamiento del sistema inmunitario del niño, ya que al disminuir las infecciones, se reduce o incluso desaparece la inmunización natural adquirida.

La falta de exposición a infecciones al comienzo de la vida puede provocar que individuos genéticamente predisuestos presenten un riesgo más elevado de desarrollar asma.

Este aumento del riesgo de desarrollar asma, se ve potenciado, además, por factores ambientales como el ambiente doméstico, ya que las casas son cada vez más cerradas y están peor ventiladas, lo que permite que se acumule una mayor cantidad de alérgenos. Otro factor ambiental sería la contaminación por motores diésel que, junto con el cambio climático, modificaría la cantidad y calidad de los pólenes.

■ ¿QUÉ ES LA HIPÓTESIS DE LA HIGIENE?

La hipótesis de la higiene propuesta por Strachan en 1989 sugiere que el aumento de las enfermedades alérgicas, en concreto el asma, se relaciona con una disminución en la exposición a microbios e infecciones víricas y bacterianas; ello se debería a varias causas, entre las cuales estarían: la disminución en el número de miembros familiares, la menor exposición a animales domésticos, la mejora de las condiciones de vida y las modificaciones en las condiciones de limpieza en los domicilios.

En la hipótesis de la higiene se encontró una relación, según la cual, el padecimiento de enfermedades infecciosas durante los primeros años de vida protegía de la aparición de enfermedades alérgicas en el futuro. Se sugirió que el estilo de vida occidental, en el que se utilizaban vacunas y se abusaba de los antibióticos en la infancia, ocasionaba una disminución de las enfermedades infecciosas en los primeros años de vida. A través de algunos estudios se pudo comprobar que los niños que habían sufrido enfermedades infecciosas, como el sarampión, padecían menos enfermedades alérgicas.

Las enfermedades alérgicas son menos frecuentes en las familias numerosas, cuando existen mascotas en casa o cuando se inicia de forma temprana la asisten-

cia a la guardería, debido a la alta exposición precoz a agentes infecciosos. En poblaciones con escasa higiene y elevada frecuencia de enfermedades por parásitos, se ha comprobado que la proporción de asma es más baja que en poblaciones con un nivel de vida superior.

El sistema inmunitario está formado, entre otras, por unas células llamadas linfocitos T, que son muy importantes tanto para la protección contra las infecciones (Th1) como para los tumores (Th2), pero del mismo modo, son los responsables de la aparición de enfermedades autoinmunes y enfermedades alérgicas.

Los linfocitos Th1 producen principalmente interferón gamma, que neutraliza la respuesta de los Th2; los linfocitos Th2 producen principalmente interleucina-4, que impide la respuesta de los Th1. La disminución de interferón gamma por ausencia de infecciones favorecería la respuesta hacia los Th2, lo que a su vez incrementa los niveles de interleucina-4, que desencadenaría los síntomas del asma. Por otro lado, el predominio de la respuesta a los Th2 induce la producción de IgE por las células plasmáticas (diferenciadas a partir de otro tipo de célula, que es el linfocito B), por lo que este tipo de anticuerpo se elevaría en sangre. La IgE se encarga de defender al organismo de las infecciones parasitarias, pero debido a la disminución de las infecciones en general, la IgE se dedicaría a atacar sustancias que deberían ser inocuas, como pueden ser los pólenes, epitelios de animales, etc., lo que da lugar a las enfermedades alérgicas.

Esto explicaría la hipótesis de la higiene, ya que la exposición a infecciones en etapas tempranas de la vida reduciría el riesgo de asma, mientras que una sociedad libre de infecciones favorecería su aparición.

■ ¿PREVIENEN O FAVORECEN LA APARICIÓN DE ASMA LAS INFECCIONES POR VIRUS?

Los virus merecen una mención aparte, ya que aunque en la mayor parte de los casos la infección vírica previene el asma y de otras enfermedades alérgicas, algunos tienen el efecto contrario, es decir, son productores del mismo (virus respiratorio sincitial, Epstein-Barr).

■ ¿EXISTE EN EL EMBARAZO ALGÚN FACTOR QUE FAVOREZCA LA APARICIÓN DE ASMA EN EL NEONATO?

Se ha demostrado que el estrés del mundo occidental influye de forma negativa en la embarazada, ya que aumenta el número de algunas hormonas de la madre; ello trae como consecuencia que se eleven los



En la hipótesis de la higiene se sugirió que el estilo de vida occidental (utilización de vacunas y abuso de antibióticos) en la infancia ocasionaba una disminución de las enfermedades infecciosas en los primeros años de vida.

niveles de cortisol en la sangre y se altere el equilibrio entre los linfocitos Th1 y Th2, que se dirige hacia Th2, favoreciendo de este modo las enfermedades alérgicas en los recién nacidos.

■ ¿ES RECOMENDABLE LA CONVIVENCIA CON MASCOTAS, O SE DEBE EVITAR?

En cuanto a la convivencia con animales de granja o mascotas, se ha objetivado que los niños que vivían en ambientes en contacto con los mismos padecían menos enfermedades alérgicas. Se ha comprobado que esto es debido a la exposición a las endotoxinas en los primeros años de vida. Las endotoxinas se localizan en la capa externa de bacterias gramnegativas que se encuentran en el aparato digestivo de animales y humanos, y son estimulantes de los linfocitos Th1, por lo tanto, y como hemos mencionado anteriormente, generan interferón gamma, que a su vez inhibe la respuesta Th2 y, por lo tanto, la producción de interleucina-4, por lo que se reduce así la probabilidad de desarrollar enfermedades alérgicas.



La exposición en épocas tempranas de la vida a endotoxinas (se encuentran en ambientes donde existen animales, como en las granjas) protege del desarrollo de asma.

La exposición en épocas tempranas de la vida a endotoxinas protege del desarrollo de asma. Las endotoxinas se encuentran en ambientes donde existen animales, como en las granjas, pero también se han localizado en almacenes de granos de cereales y en domicilios con animales domésticos.

El estilo de vida occidental trae consigo un aumento en la concentración de alérgenos en el interior de los domicilios: las mejoras en el aislamiento de las casas, así como la menor ventilación y los sistemas de aire acondicionado, favorecen la aparición de ácaros del polvo y hongos ambientales. Hemos hablado sobre cómo el contacto temprano con animales puede ayudar a prevenir el desarrollo de asma, pero por otro lado, las mascotas producen epitelios que se comportan como importantes alérgenos, y que debido a ese mayor aislamiento de la vivienda, se acumulan en los domicilios. A todo esto, hay que unir la mayor exposición de los niños, ya que actualmente pasan mucho más tiempo en casa de lo que lo hacían hace años, de modo que están expuestos a más alérgenos. Inicialmente se pensó que evitar la exposición de niños con antecedentes familiares de alergia, en los primeros años de vida, a masco-

tas y ácaros del polvo podría disminuir la aparición de futuras alergias. En la actualidad, algunos estudios han demostrado lo contrario: que la exposición temprana a mascotas podría prevenir de la aparición de enfermedades alérgicas.

Se ha descrito que la exposición temprana a gatos protege contra el desarrollo de asma por este tipo de animales. Algo similar se ha comprobado con perros.

■ ¿QUÉ CAMBIOS PODEMOS HACER EN NUESTRO ESTILO DE VIDA PARA DISMINUIR EL RIESGO?

En cuanto a la vivienda, debemos realizar una correcta ventilación para disminuir el número de alérgenos. El contacto temprano con mascotas, o vivir en una granja, ayudaría a evitar el desarrollo de asma. Del mismo modo, no conviene la esterilización prolongada de los utensilios para la alimentación de los más pequeños, ni la higiene excesiva (p. ej., la limpieza constante de manos y cara cuando el pequeño está en el parque). Con ello, no queremos decir que no haya que lavar a los niños, sino que se recomendaría no hacerlo en exceso ni de forma constante. Cuantos más niños hay en una familia, mayor cantidad de infecciones padecen. Sería recomendable la incorporación temprana a las guarderías, sobre todo en los niños que tienen pocos hermanos, para que estén expuestos a infecciones en etapas precoces y, en consecuencia, presenten menos riesgo de sufrir enfermedades alérgicas en el futuro.

No olvidemos que la hipótesis de la higiene sigue siendo una hipótesis, y se necesitan más estudios para resolver el porqué del aumento de los índices de asma. Es demasiado prematuro y aventurado en el momento actual, complicado, además, con una pandemia por SARS-CoV-2 que invita al aislamiento, ofrecer a la población una recomendación como la de «no vacunar» o «no lavar» a nuestros hijos, con los estudios con que ahora se cuenta, para que disminuyan los casos de asma en la población infantil.

La reducción del nivel de estrés en las mujeres embarazadas, también favorecería la protección frente a las enfermedades alérgicas y el asma.

■ ¿PREVIENE LA LACTANCIA MATERNA LA APARICIÓN DE ASMA?

La lactancia materna tiene muchos efectos enormemente positivos, pero también alguno negativo. El sistema inmunitario del bebé deja de ser inmaduro a los 4 meses de edad y, además, la lactancia materna

favorece la producción de IgA, que a su vez evita la producción de anticuerpos IgE, causantes de la alergia; del mismo modo, la malnutrición en el recién nacido se asocia a mayor frecuencia de asma; por estos dos motivos, se recomienda la lactancia materna durante el mayor tiempo posible. Sin embargo, el lado negativo es que la leche materna contiene alérgenos de los alimentos que la madre ha consumido, pudiendo estos sensibilizar al lactante, de modo que existe bastante controversia sobre cuánto tiempo de lactancia sería el adecuado. Se deduce pues, que la lactancia materna no parece ejercer una protección absoluta contra el desarrollo de enfermedades alérgicas, e incluso en algunos casos puede favorecerlas. Esto no significa que no existan otros factores beneficiosos en ella para la salud del niño, que aconsejan su mayor promoción posible.

La leche de madres alérgicas tiene más proporción de ácido linolénico (omega 6) que la de las madres no alérgicas, y este inhibe la producción de interferón gamma, con lo cual se estimula la producción de linfocitos Th2, que favorecería el desarrollo de asma. Los hijos de madres alérgicas no se beneficiarían de las propiedades de la leche materna para evitar el desarrollo de asma. Sin embargo, los niños que heredan la alergia del padre estarían protegidos frente al riesgo de asma con la leche materna; es más, la lactancia materna por encima de los 4 meses se asocia a una disminución del riesgo de asma hasta los 6 años de edad.

■ ¿QUÉ FUNCIÓN DESEMPEÑAN LOS PROBIÓTICOS?

El intestino del ser humano está colonizado por bacterias beneficiosas para nuestra salud a todos los niveles, incluida la alergia, por lo tanto, aquellos niños más colonizados por estos microorganismos presentan menos incidencia de enfermedades alérgicas. Sin embargo, los niños menos colonizados o que toman con frecuencia antibióticos (que alteran y/o disminuyen dicha flora), estarán más expuestos a desarrollar asma. Sin embargo, se han realizado estudios para ver si la administración de probióticos a los niños disminuiría la incidencia de asma y de enfermedades alérgicas, pero hasta la fecha solo se ha conseguido demostrar que disminuyen la aparición de dermatitis atópica; de momento no se han encontrado diferencias respecto al asma en los lactantes que reciben probióticos. Este tema es relativamente nuevo, por lo que aún queda mucho por investigar en este campo, ya que la administración de suplementos con probióticos (*Lactobacillus spp*) aumenta los niveles de interleucina 12, que estimula los linfocitos Th1 para producir interferón gamma.



El ácido linolénico (omega 3), al producir interferón gamma, cuenta con propiedades antiinflamatorias, por lo que previene la aparición del asma.

■ ¿QUÉ OTROS ASPECTOS DE LA DIETA PUEDEN INFLUIR EN LA PREVENCIÓN O APARICIÓN DE ASMA?

Los antioxidantes previenen la formación de radicales libres. Los principales antioxidantes son las vitaminas A, C, E, el zinc y el selenio. Las frutas y los vegetales son ricos en estos elementos, por lo tanto, una dieta pobre en estos alimentos se relaciona con mayor probabilidad de presentar asma.

La dieta en los países desarrollados es rica en grasas poliinsaturadas, entre las que se encuentran los ácidos grasos omega 6, como el ácido linoleico, (presente en la margarina y en aceites vegetales como el de girasol), que presentan una mayor oxidación, por lo que precisan un mayor consumo de antioxidantes para neutralizarlos. El ácido linoleico es el precursor de la prostaglandina E2, que inhibe el interferón gamma y facilita el desarrollo del asma. Sin embargo, otros ácidos grasos poliinsaturados como el omega 3 (ácido linolénico), presente en el pescado azul, cuenta con propiedades antinflamatorias ya que produce interferón gamma, por lo que también previene la aparición del asma.

Por tanto, el aumento de omega 6 y la disminución de omega 3, como ocurre en la dieta occidental, favorecen el desarrollo de asma.

El asma es más frecuente en personas obesas que en delgadas, al margen de que se manifieste con mayor gravedad en los obesos.

Se ha sugerido que el déficit de vitamina D está asociado al asma. La vitamina D se adquiere a través de suplementos en la dieta o por exposición solar. El estilo de vida occidental favorece pasar más tiempo en los domicilios, sin estar expuesto al sol, con lo que disminuye el aporte de vitamina D. Además, se ha comprobado que la toma de vitamina D durante el embarazo disminuye el riesgo de asma.

■ ¿ES RECOMENDABLE LA DIETA MEDITERRÁNEA PARA PREVENIR EL ASMA?

La incidencia de asma en los países mediterráneos es menor que en Estados Unidos, y estaría en relación con las diferencias entre la dieta occidental (hamburguesas) y la dieta mediterránea, que se caracteriza por ser baja en grasas saturadas (carnes rojas) y equilibrada en grasas poliinsaturadas (omega 6 y omega 3), con grasas monoinsaturadas (aceite de oliva) y rica en antioxidantes (frutas, frutos secos, verduras y legumbres). Esta dieta comporta una baja frecuencia de enfermedades coronarias y un nivel más bajo de colesterol en sangre que la dieta occidental. La presencia elevada de antioxidantes y omega 3 en la dieta mediterránea disminuye el riesgo de asma. Además, el aceite de oliva se conoce como uno de los mejores antioxidantes. Por lo tanto, hay que abrazar y defender la dieta mediterránea como la más sana y beneficiosa, así como preventiva de diversas enfermedades, entre las que se encuentra el asma. Del mismo modo, es importante mantener unos niveles adecuados de vitamina D en nuestro organismo.

■ ¿CUÁLES SON LOS PRINCIPALES DESENCADENANTES AMBIENTALES DE ASMA?

El asma es una enfermedad crónica que hace que las vías respiratorias se inflamen, lo que dificulta la respiración. Los desencadenantes del asma, son aquellos que producen esta inflamación en las personas que padecen asma, pero que no tiene por qué producir sintomatología en personas no asmáticas. Estos desencadenantes pueden ser por alergenicidad (en cuyo caso únicamente causará problemas en pacientes alérgicos expuestos a los alérgenos a los que están sensibilizados) o por irritación/contaminación (cuando no hay mecanismo alérgico subyacente).

En cuanto a los desencadenantes por alergenicidad, nos referimos a la aparición de asma por exposición a sustancias a las que la persona es alérgica, tales como ácaros del polvo, hongos ambientales, epitelios de ani-

males, pólenes, etc., que se desarrollan con más amplitud en otros capítulos, por lo que vamos a centrarnos en hablar sobre los desencadenantes por irritación/contaminación. La proliferación de toxinas ambientales como los insecticidas organofosforados ha aumentado el desarrollo de las alergias.

En relación a los agentes irritantes/contaminantes de interior, este capítulo dedicará especial atención a los dos más importantes: el humo del tabaco y el formaldehído.

■ ¿QUÉ FUNCIÓN DESEMPEÑA EL HUMO DEL TABACO EN LA APARICIÓN DE ASMA?

El riesgo de desarrollar enfermedades alérgicas, y en concreto asma, aumenta considerablemente por la exposición al humo del tabaco durante el embarazo y la primera infancia, sobre todo si la fumadora es la madre. El humo del tabaco es uno de los desencadenantes evitables más comunes de los síntomas del asma.

El olor del tabaco que se impregna en la ropa, es tan perjudicial como el humo del tabaco.

El humo del tabaco perjudica a todos y puede afectar incluso si no está cerca de alguien que fuma activamente. En el momento actual los estudios muestran que los efectos del tabaco llegan mucho más lejos que su humo.

Al pensar en los componentes tóxicos del tabaco, generalmente se reconoce a la nicotina como el más dañino, pero el humo del tabaco está lleno de muchas otras sustancias peligrosas, como el arsénico y el cianuro, entre otras. De hecho, el humo del tabaco contiene más de 7.000 químicos tóxicos. Se sabe que alrededor de 70 de ellos causan cáncer.

■ ¿QUÉ ES EL HUMO DE SEGUNDA MANO?

El humo de segunda mano es humo de tabaco inhalado por alguien que no fuma. Puede ocasionar muchos de los mismos problemas que puede causar el hecho de fumar. Los niños son los más afectados por este tipo de humo. Y les puede causar serios problemas de salud.

Los bebés expuestos al humo del tabaco antes del nacimiento o durante los primeros meses tienen más probabilidades de tener asma y alergias.

Los estudios muestran que los niños mayores cuyos padres fuman enferman con más frecuencia. Sus pulmones crecen menos que los niños que no respiran humo de segunda mano. También padecen más bronquitis y neumonía. Las sibilancias y la tos son más comunes en los niños que respiran humo de segunda mano.



El humo del tabaco se adhiere a las superficies y al polvo y persiste durante meses tras fumar el cigarrillo.

El humo de segunda mano puede desencadenar un ataque de asma en un niño. Los niños con asma que están cerca del humo de segunda mano sufren ataques de asma más graves y frecuentes.

Más del 40 por ciento de los niños que acuden a la sala de emergencias por asma viven con fumadores.

Los niños cuyos padres fuman a su alrededor tienen más infecciones del oído y presentan líquido en los oídos con mayor frecuencia. Las operaciones para colocarles tubos para drenar los oídos también más numerosas en este tipo de pacientes.

■ ¿QUÉ ES EL HUMO DE TERCERA MANO?

El humo de tercera mano es un residuo del humo del tabaco que se adhiere a las superficies y al polvo y persiste incluso durante meses tras fumar el cigarrillo.

Los estudios demuestran que el humo de tercera mano puede afectar al asma y causar problemas de salud tan importantes como el fumar o como el humo de segunda mano.

El humo de tercera mano, además, reacciona con otros contaminantes en el aire, como el ozono, para crear partículas dañinas que pueden inhalarse fácilmente. Estas partículas son extremadamente pequeñas, lo que implica su mayor facilidad para penetrar en los pulmones. Algunos expertos creen que pueden ser peores, para las personas con asma, que la propia nicotina.

Fumar al aire libre no reduce la amenaza del humo de tercera mano. Airear habitaciones o automóviles

tampoco ayuda. El residuo se adhiere a su piel y ropa. Las personas (incluidos los niños) inhalan el residuo o lo absorben a través de la piel o la boca. Es importante saber que el humo de tercera mano no se puede evitar abriendo ventanas, ni usando ventiladores o filtros de aire o limitando el fumar a ciertas habitaciones o al exterior.

La cotinina, un químico que se encuentra en el tabaco, se puede encontrar en la orina de quienes entran en contacto con el humo de terceros. La cotinina es la forma en que los médicos pueden medir la nicotina en el torrente sanguíneo. Esto muestra que los efectos del tabaco pueden ir mucho más allá de su humo. La única forma de proteger a los no fumadores de los efectos del tabaco es crear un ambiente completamente libre de tabaco.

■ ¿CÓMO PUEDO REDUCIR LA EXPOSICIÓN AL HUMO DE TABACO?

La única forma en que podemos disminuir las tasas de asma del tabaco es reducir la exposición al mismo. Estos son algunos pasos que se pueden seguir para reducir los síntomas de asma del humo del tabaco:

- Si fuma, haga todo lo posible para dejarlo. Hay muchos recursos y grupos disponibles para ayudarlo (consulte por Internet la unidad Antitabaco más cercana, su médico puede aconsejarle).
- Hable con sus hijos sobre los peligros de fumar y cómo afecta al asma.
- Pídale a otros que no fumen dentro o cerca de su hogar.
- Visite hogares y negocios libres de humo con una política de no fumar.
- Elija cuidador de niños que no exponga a su hijo al humo de segunda y tercera mano. Incluso si un cuidador no fuma cerca de un niño, aún puede exponer al niño al humo de tercera mano en su ropa o piel.

Alrededor de 250 millones de personas tienen asma y el número sigue aumentando. Si todo el mundo trabaja al unísono para entregar la primera generación libre de tabaco, será posible ayudar a reducir las tasas de asma en general.

■ ¿QUÉ ES EL FORMALDEHÍDO Y QUÉ EFECTOS TIENE SOBRE LAS VÍAS RESPIRATORIAS?

El formaldehído es un gas incoloro con un olor característico. Es un compuesto orgánico volátil (COV)



Un barnizado reciente del suelo desprende concentraciones irritantes de formaldehído que pueden agudizar los síntomas de rinitis y/o asma.

que se encuentra en muchos productos de la construcción y limpieza, que contribuye a la contaminación del aire del interior de las viviendas mediante un lento proceso de fugas denominado desgasificación. Por tanto, la exposición al mismo es común.

Cuando una vivienda es nueva, o se han hecho reformas recientemente en ella (barnizado del suelo etc.), es muy probable que se estén inhalando concentraciones irritantes de formaldehído que puedan agudizar los síntomas de rinitis y/o asma.

Muchos COV causan problemas de salud y contribuyen al síndrome del edificio enfermo, particularmente en personas con asma, rinitis y sensibilidad química múltiple. El formaldehído actúa como un irritante, en lugar de como un alérgeno, pero eso no le hace menos peligroso, pues la exposición al formaldehído puede producir síntomas en personas susceptibles con niveles tan bajos como 0,1 partes por millón (ppm).

Los productos que contienen formaldehído son:

- El pegamento utilizado en madera a base de tableros (madera contrachapada, tableros de partículas, tableros de fibra), muebles de oficina (especialmente muebles de paquete plano), pisos y paneles de pared.
- Respaldo de espuma en alfombras.
- Conservantes de pintura.
- Tratamiento de la tela en poliéster o productos de poliéster con aprestos de “fácil cuidado”, “resistente a las arrugas” o “que no requieren planchado”.

- Aislamiento de urea-formaldehído (espuma aislante).
- Humo de cigarrillos y aparatos de combustión incompleta con ventilación (estufas de gas, calentadores de queroseno, estufas de leña).

El formaldehído se utiliza como fungicida y desinfectante en determinados lugares de trabajo (p. ej., depósitos de cadáveres, laboratorios de anatomía patológica). La exposición al formaldehído es común, ya que también se usa en cientos de procesos industriales que incluyen la fabricación de pinturas, plásticos, papel, textiles, alfombras, maderas y muebles, pegamentos y resinas.

El formaldehído puede expulsar gases de los productos durante varios meses y, a veces, años, la cantidad disminuye con el tiempo; sin embargo, la sensibilidad a la exposición al formaldehído también tiende a aumentar con el tiempo.

El formaldehído puede producir la siguiente sintomatología:

- Estornudos, tos.
- Irritación de ojos, nariz y garganta.
- La exposición alta puede producir asma.
- La Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer cita al formaldehído como carcinógeno humano y los estudios apuntan que es una causa de cáncer de garganta, cáncer nasal y leucemia.

Las personas con asma, rinitis y sensibilidad química múltiple tienen mayor riesgo con la exposición al formaldehído. Las personas con problemas de piel existentes y las mujeres ancianas, muy jóvenes y embarazadas también se consideran población de riesgo.

En Reino Unido el límite actual de exposición en el lugar de trabajo para el formaldehído es de dos partes por millón (2 ppm), promedio ponderado en el tiempo durante 8 horas, 0,6 ppm en España, 0,75 ppm en EE. UU. En Alemania y Suecia el límite para el interior de las viviendas es de tan solo 0,1 ppm.

■ ¿CÓMO PUEDO SABER LOS NIVELES DE FORMALDEHÍDO EN MI CASA?

Existen aparatos para uso doméstico que en tiempo real pueden darle una medición certera (p. ej., detector de calidad del aire IGERESS®, que aporta los niveles de formaldehído en mg/m³ de aire, y cuyos valores seguros son < 0,125 mg/m³). Deben comprobarse los niveles en las diferentes habitaciones de la casa, sin olvidar la cocina, también en el coche, caravana y en la oficina.

■ ¿CÓMO PUEDO PROTEGERME DE LA EXPOSICIÓN AL FORMALDEHÍDO?

Considere el uso de madera sólida en lugar de madera contrachapada en su oficina o lugar de trabajo y busque productos de "bajo nivel de gas" o "cero gas". Podría usar metal o vidrio para estanterías. Si el trabajo de construcción se realiza con madera a base de tablas contrachapadas, ventile bien durante un par de semanas para deshacerse de lo peor del formaldehído. Podría ser una buena idea pintar, o utilizar barniz para sellar superficies de productos de madera a base de tableros para evitar la desgasificación del formaldehído. Cuando elija una alfombra, escoja una que tenga una base de arpillería o fieltro, en lugar de gomaespuma. Si no tiene más remedio que seguir con los productos de madera contrachapada, asegúrese de ventilar su oficina para deshacerse de cualquier acumulación de formaldehído. Una solución de limpieza de aire para oficinas y/o domicilios son los purificadores de aire con filtro de adsorción de gas, que pueden reducir eficientemente el nivel de formaldehído.

Si tiene que barnizar el parqué, utilice barnices que no eliminan formaldehído.

Si la exposición va a ser temporal, puede utilizar mascarillas con filtros de carbón activado.

■ ¿QUÉ IMPORTANCIA TIENE EL AMBIENTE LABORAL EN EL DESARROLLO DE ASMA?

El asma ocupacional es en la actualidad la enfermedad respiratoria laboral más frecuente en los países desarrollados, ya que representan un 15 % del total de asma. Se han descrito más de trescientas sustancias capaces de producir asma ocupacional, y se siguen descubriendo nuevas causas. Los pacientes afectados por asma ocupacional suelen empeorar en su ambiente de trabajo y mejorar fuera de él. Entre las principales causas destaca la harina de cereales (panaderos), isocianatos (barnizadores, pintores), persulfatos presentes en los decolorantes del pelo (peluqueras), látex (personal sanitario), enzimas proteolíticas (trabajadores de laboratorio), etc.

En el capítulo anterior se analiza en profundidad este tipo de asma.

■ ¿QUÉ EFECTOS NOCIVOS PROVOCA LA CONTAMINACIÓN DEL AIRE?

La contaminación del aire se ha reconocido como uno de los factores responsables del aumento de la inci-



La polución de tipo II, derivada de la combustión de productos del petróleo, produce emisión de componentes volátiles (ozono) y partículas en suspensión como las partículas diésel.

dencia de asma en los últimos años. El índice de calidad del aire comunica los niveles atmosféricos de los seis principales contaminantes: O₃ (ozono), SO₂, NO₂, CO, materia particulada y plomo.

Hay dos tipos de contaminación ambiental: la debida al carbón (polución de tipo I) y la ocasionada por los combustibles diésel (polución de tipo II). Hasta mediados del siglo XX, la principal fuente de energía era el carbón, pero ocasionaba una elevación de la contaminación por humos y por tanto importantes problemas respiratorios, por lo que se sustituyó por otras fuentes de energía, como los derivados del petróleo, disminuyendo de este modo la formación de humo, pero aumentando otros contaminantes ambientales, como las partículas de emisión diésel.

La polución de tipo I por combustión del carbón se caracteriza por un predominio de SO₂ y partículas pesadas. Se ha relacionado con la aparición de enfermedades respiratorias crónicas como la bronquitis crónica, que es la que se produjo en Alemania del Este antes de la unificación, pero no favorece la aparición de asma ni alergia.

La polución de tipo II, derivada de la combustión de productos del petróleo, produce emisión de componentes volátiles (ozono) y partículas en suspensión como las partículas diésel.

La exposición de los niños al ozono acarrea una disminución de la función respiratoria. Los niveles de ozono son más altos en los días calurosos de verano y alcanzan su máximo al final de la tarde. El aumento de ozono favorecería, pues, el desarrollo de asma.

Este tipo de contaminación sí se ha asociado a problemas alérgicos, pues las partículas que proceden de la combustión del diésel se adhieren a los pólenes, y producen una liberación de sustancias favorecedoras de la inflamación de las vías respiratorias, por lo que ocasionan crisis de asma. Además, los contaminantes de los motores diésel pueden llegar a multiplicar por 27 la capacidad alergénica de los pólenes.

En el medio rural existe mayor cantidad de pólenes; sin embargo, las enfermedades alérgicas provocadas por ellos son más frecuentes en las ciudades, y esto es debido a que las partículas de emisión diésel producidas por los vehículos y las calefacciones crean un ambiente hostil para la mucosa respiratoria de los ciudadanos (la inflaman y la hacen más reactiva a los alérgenos) y también para las plantas, (similar a cuando están expuestas a sequía, pesticidas, herbicidas o a enfermedades), hecho que facilita la producción de nuevas proteínas (llamadas proteínas de estrés) que resultan ser muy alergénicas.

Por estos motivos, en las ciudades, pese a haber menos pólenes que en el campo, estos por el contrario producen muchos más casos de rinoconjuntivitis y asma.

Se ha comprobado que las personas que viven cerca de una autopista están expuestas al triple de posibilidades de tener asma que los que viven en zonas rurales; y los que viven en zonas urbanas, al doble que los que viven en zonas rurales. Los niños que viajan en autobús escolar tienen una exposición a las partículas diésel hasta tres veces superior que los que viajan en automóvil.

■ ¿PUEDE INFLUIR EL CAMBIO CLIMÁTICO EN EL AUMENTO DE LAS ENFERMEDADES ALÉRGICAS POR PÓLENES?

En los últimos años se ha comprobado que existe una modificación en los factores meteorológicos denominada cambio climático, en el que el hombre está muy involucrado, por la emisión de gases con efecto invernadero. Así, se ha podido determinar un aumento de la temperatura en la Tierra de 0,7 °C a nivel global, en los últimos cien años, y esto ocasiona modificaciones en el



El cambio climático está alterando el comportamiento de la flora y de su polinización, con repercusiones sobre la salud de personas alérgicas.

comportamiento de las plantas, que adelantan el inicio del período de floración, con lo que se amplía como consecuencia la duración del período de polinización y, por lo tanto, una mayor exposición a los pólenes.

Los gases con efecto invernadero como el CO₂ procedente de las factorías y del transporte actúan como fertilizantes, e incrementan la producción y alergenidad de los pólenes de muchas de las plantas alergénicas, como los de las ambrosias o los de las gramíneas.

El cambio climático también está provocando cambios en la distribución de las plantas, ya que estos fenómenos meteorológicos (lluvia, sequía, tormentas) pueden extinguir determinadas especies y hacer aparecer otras nuevas en zonas donde antes no existían. Esto ocasiona una modificación de los pólenes en una determinada área geográfica y, como consecuencia, la aparición de pacientes con alergia a plantas a las que no lo eran. Un ejemplo de esto lo constituyen la *Salsola* y *Chenopodium* (malezas que se adapta bien a terrenos secos) que, debido al abandono de los campos de cultivo, están invadiendo zonas en las que antes no se daban, aumentando las enfermedades alérgicas por estas plantas.

La temperatura media de la tierra ha aumentado 0,7 °C en los últimos cien años y si no se adoptan medidas se espera que suba 1,8 °C en los cien siguientes. Además del calentamiento global se prevé que se produzcan períodos de lluvias intensas en el norte de Europa y períodos de sequía en el Mediterráneo. Estos cambios se deben al CO₂ y a otros gases con efecto invernadero.

■ CONCLUSIÓN

Desafortunadamente, se pueden extraer pocas conclusiones con respecto a las medidas de prevención eficaces para que la aparición de enfermedades alérgicas disminuya. Aunque se ha avanzado considerablemente en el conocimiento de algunos factores que influyen en el aumento de las alergias, se debe seguir profundizando para confirmar o descartar las hipótesis planteadas.

Queda todavía mucho por investigar y el reto en el futuro será abordar las complejas interacciones entre factores genéticos y ambientales, ya que de esto dependerán las fórmulas de prevención de las enfermedades alérgicas.

La identificación de los factores que puedan aumentar el riesgo para desencadenar asma permitiría crear estrategias de prevención con objeto de impedir la actuación de estos factores y, por tanto, disminuir el riesgo de desarrollarla.

■ BIBLIOGRAFÍA

- AMERICAN THORACIC SOCIETY; EUROPEAN RESPIRATORY SOCIETY. «ATS/ERS Recommendations for standardized procedures for the online and offline measurement of exhaled lower respiratory nitric oxide and nasal nitric oxide». *Am J Respir Crit Care Med*, 171 (2005): 912-930.
- FERNÁNDEZ-NIETO, M., S. QUIRCE, J. FRANJ, V. DEL Pozo, C. SEOANE, B. SASTRE, et al. «Airway inflammation in occupational asthma caused by styrene». *J Allergy Clin Immunol*, 117 (2006): 948-950.
- MALO, J. L., y J. L. CHAN-YEUNG. «Occupational asthma». *J Allergy Clin Immunol*, 108 (2001): 317-328.
- MATT, G. E., P. J. E. QUINTANA, H. DESTAILLATS, L. A. GUNDEL, M. SLEIMAN, B. C. SINGER, et al. «Thirdhand tobacco smoke: Emerging evidence and arguments for a multidisciplinary research agenda». *Environmental Health Perspect*, 119 (2011): 1.218-1.226.
- MORAL DE GREGORIO, Á. «Vivir con asma: la influencia del entorno». En J. M. Zubeldia, I. Jáuregui, M.^a L. Baeza y C. J. Senent, eds. *Libro de las enfermedades alérgicas de la fundación BBVA*. Bilbao: Fundación BBVA, 2012, 163-172.
- NATIONAL CENTER FOR CHRONIC DISEASE PREVENTION AND HEALTH PROMOTION (US) OFFICE ON SMOKING AND HEALTH. *The Health Consequences of Smoking—50 Years of Progress: A Report of the Surgeon General*. Atlanta (GA): Centers for Disease Control and Prevention (US), 2014.
- RAHERISON, C., C. PÉNARD-MORAND, D. MOREAU, D. CAILLAUD, D. CHARPIN, C. KOPFERSMITT, y I. ANNESI-MAESANO. «In utero and childhood exposure to parental tobacco smoke, and allergies in schoolchildren». *Respir Med*, 101 (2007): 107-117.
- SUBIZA, J., M. JEREZ, J. A. JIMÉNEZ, M. J. NARGANES, M. CABRERA, S. VARELA, y E. SUBIZA. «Allergenic pollen and pollinosis in Madrid». *J Allergy Clin Immunol*, 96 (1995): 15-23.

CAPÍTULO 15

Enfermedades alérgicas pulmonares poco frecuentes

Dr. Francisco Javier Hernández Arbeiza

Médico especialista en Alergología. Jefe de Sección de Alergología del Complejo Hospitalario Universitario de Cáceres

Dr. Sergio Luis Porcel Carreño

Médico especialista en Alergología. Facultativo especialista de Área de la Sección de Alergología del Complejo Hospitalario Universitario de Cáceres

RESUMEN

- La neumonitis por hipersensibilidad (NH) es una enfermedad pulmonar originada por una respuesta immunológica a la inhalación de partículas orgánicas, frecuentemente en relación con actividades agrícolas, cuidado de aves o contaminación de aguas.
- La presencia de síntomas recurrentes (semejantes a un cuadro gripal) tras la exposición a un agente conocido, y los hallazgos radiológicos y espirométricos deben completarse con un lavado broncoalveolar, una biopsia pulmonar o una prueba de exposición controlada, para confirmar el diagnóstico de NH.
- Evitar la exposición al agente causal es la medida fundamental en el tratamiento de la NH. Los corticoides pueden acelerar la mejoría.
- La aspergilosis broncopulmonar alérgica (ABPA) es una reacción de hipersensibilidad que se produce tras la colonización bronquial por especies del hongo aspergillus. Se caracteriza por asma, tos productiva, inflamación pulmonar y de las vías aéreas, y por un valor elevado de eosinófilos en sangre y esputo. En personas con un sistema inmunitario debilitado puede producir procesos invasivos graves.
- El diagnóstico de ABPA se asienta en la presencia de criterios clínicos, radiológicos e inmunológicos: presencia de asma alérgica, infiltrados inflamatorios pulmonares, bronquiectasias centrales (dilatación y destrucción de los grandes bronquios causadas por inflamación y una infección crónica), eosinofilia en sangre y esputo, hipersensibilidad cutánea frente a aspergillus, anticuerpos precipitantes en suero, y niveles elevados de IgE sérica total e IgE específica frente al hongo.
- El tratamiento de la ABPA con corticoides sistémicos controla los episodios de inflamación aguda y previene la progresión de la enfermedad hacia la fibrosis pulmonar.

■ ¿QUÉ SON LAS ENFERMEDADES ALÉRGICAS PULMONARES POCO FRECUENTES?

Las enfermedades alérgicas más habituales en la población como la conjuntivitis, la rinitis o el asma bronquial se producen tras la inhalación o la exposición a alérgenos. Las vías respiratorias son particularmente propensas a las reacciones alérgicas pues respiramos grandes cantidades de alérgenos suspendidos en el aire, como pólenes, ácaros, hongos, epitelios y otras sustancias químicas. Esta exposición puede ocurrir tanto en el domicilio, como en nuestra actividad habitual, estancia al aire libre, aficiones, etc. Tales enfermedades se pueden producir también, aunque de forma menos frecuente, tras la ingestión o el contacto con otras fuentes alergénicas, como alimentos, fármacos, insectos, etc.

Existen otras enfermedades alérgicas pulmonares producidas por un mecanismo de hipersensibilidad que son muy poco frecuentes en el quehacer médico diario, pero son importantes porque pueden complicar procesos alérgicos comunes, aparecer en situaciones de bajada de defensas por otras enfermedades o por el efecto de tratamientos o asociarse a determinadas actividades y profesiones. Por otra parte, la ausencia de un diagnóstico precoz y de un tratamiento correcto hacen que su progresión, con una sintomatología respiratoria imprecisa, pueda conducir en muchos casos, a un proceso crónico de fibrosis pulmonar irreparable.

■ ¿CUÁLES SON LAS ENFERMEDADES ALÉRGICAS PULMONARES POCO FRECUENTES?

Las enfermedades por hipersensibilidad (alérgicas) del pulmón poco frecuentes incluyen la neumonitis por hipersensibilidad (alveolitis alérgica extrínseca), la aspergilosis broncopulmonar alérgica y muchas reacciones farmacológicas. Se sospecha que las neumonías eosinofílicas y ciertas enfermedades granulomatosas pulmonares no infecciosas tienen también un origen alérgico.

En el estudio epidemiológico Alergológica 2015, auspiciado por la Sociedad Española de Alergología e Inmunología Clínica, realizado en pacientes asistidos en Unidades de Alergología de nuestro país, se incluyeron en el epígrafe «Otras enfermedades alérgicas y no alérgicas» y suponen menos del 1 % del total de los pacientes estudiados; este dato contrasta con la elevada frecuencia de diagnóstico de procesos más comunes como la rinoconjuntivitis (52,5 %) o el asma bronquial (21,2 %).



El denominado *pulmón del granjero*, producido por la exposición a heno enmohecido, es una de las causas más frecuentes de neumonitis por hipersensibilidad.

■ ¿QUÉ ES LA NEUMONITIS POR HIPERSENSIBILIDAD?

La neumonitis por hipersensibilidad (NH), también denominada *alveolitis alérgica extrínseca*, engloba un grupo de enfermedades en las que se produce una inflamación de las partes más periféricas del pulmón (alvéolos e intersticio pulmonar), como consecuencia de una reacción inmunológica producida por la inhalación repetida de diversos polvos de materia orgánica y de algunos compuestos químicos. El pulmón del granjero, el pulmón del cultivador de setas, el pulmón del carpintero y el pulmón del cuidador de aves son algunos ejemplos de esta enfermedad.

■ ¿QUÉ SUSTANCIAS SON LAS CAUSANTES DE LA NEUMONITIS POR HIPERSENSIBILIDAD?

Se han descrito más de trescientas causas de NH. La mayoría de los casos se describen en pacientes que, por su profesión o aficiones, tienen una elevada exposición a polvos orgánicos. Estos polvos orgánicos pueden ser de origen vegetal (maderas, heno, grano, piensos, etc.) o de origen animal (proteínas presentes en secreciones o excreciones). La materia orgánica es susceptible de contaminarse por diferentes microorganismos (bacterias y hongos) en determinadas condiciones de temperatura y humedad, y son estos los verdaderos causantes de la enfermedad en muchos casos. A veces, la propia

Tabla 1. Causas de neumonitis por hipersensibilidad

Enfermedad	Fuente de antígenos
Neumonitis asociadas a actividades agrícolas	
Pulmón del granjero	Heno enmohecido, grano, silos, abonos
Pulmón del molinero	Trigo contaminado por gorgojo
Bagazosis	Caña de azúcar
Suberosis	Corteza de corcho enmohecida
Pulmón del trabajador de la malta	Cebada, malta enmohecida (elaboración de cerveza)
Pulmón de la soja	Piensos con soja o polvo de soja
Pulmón del carpintero, secuiosis	Serrines, pulpa de madera, maderas enmohecidas
Pulmón del cultivador de setas	Abonos, compost para setas
Pulmón de los trabajadores del pimentón	Polvo de pimentón
Pulmón del trabajador del café	Polvo de café
Pulmón de los cultivadores de té	Plantas de té
Pulmón del procesador de tabaco	Plantas de tabaco
Pulmón del escayolista, estipatosis	Esparto enmohecido
Pulmón del trabajador de viñedos	Uvas enmohecidas, fungicidas o sulfato de cobre utilizados para rociar las viñas
Pulmón de los floristas, invernaderos	Macetas de plantas contaminadas
Pulmón de los lavadores de queso	Queso enmohecido
Pulmón del trabajador de la patata	Contaminación por hongos
Pulmón del trabajador de la cebolla	Contaminación por hongos
Pulmón del cultivador de frutas	Contaminación por hongos
Pulmón del trabajador de corteza de arce	Corteza de arce
Neumonitis asociada a actividades veterinarias, contacto con productos animales, insectos	
Pulmón del trabajador de laboratorio	Orinas, pieles, suero de ratas
Pulmón de los peleteros	Polvo de las pieles de animales
Pulmón del cuidador de aves	Excrementos, plumas y proteínas del suero de palomas, periquitos y otros
Pulmón del trabajador con aves de corral	Proteínas séricas de productos del pollo
Pulmón de los trabajadores con harina de pescado	Harina de pescado
Pulmón del nácar	Conchas de moluscos, perlas
Pulmón del criador de gusanos de seda	Proteínas procedentes de las larvas
Pulmón del inhalador de hipófisis	Extractos de hipófisis de ganado bovino y porcino
Enfermedad de las perreras	Paja para los lechos de los perros

.../...

materia orgánica, no contaminada, es la que provoca la enfermedad.

El denominado *pulmón del granjero*, producido por la exposición a heno enmohecido, es una de las causas más frecuentes de NH. También es ampliamente conocido el *pulmón del cuidador de aves* por exposición a las excretas de palomas, periquitos y otras aves, incluidas aves de corral.

Existe asimismo la posibilidad de exposición a microorganismos en ambientes domésticos, como consecuencia de humedad en paredes, tapicerías, alfombras, cortinas del baño, y contaminación de sistemas de aire acondicionado, humidificadores, nebulizadores de aerosoles (usados en el tratamiento de sinusitis, laringitis, asma), etc. Para una visión más completa de las causas de NH, véase la tabla 1.

Tabla 1 (Cont.). Causas de neumonitis por hipersensibilidad

Enfermedad	Fuente de antígenos
Neumonitis asociada a agua contaminada, humedades	
Pulmón de los humidificadores, neumonitis por ventilación	Contaminación del agua de los sistemas de aire acondicionado y humidificadores
Pulmón del usuario de saunas	Agua contaminada
Pulmón del socorrista	Piscinas climatizadas, endotoxinas
Neumonitis de las casas de verano japonesas	Humedades interiores
Neumonitis por baños o duchas poco ventiladas	Contaminación fúngica
Pulmón de los trabajadores de depuradoras	Aguas residuales
Neumonitis asociadas a productos químicos	
Pulmón del trabajador de plásticos	Resinas epoxi, poliuretano. Anhídridos ácidos
Pulmón del trabajador de pinturas, barnices	Poliuretanos (isocianatos)
Técnicos dentales	Pegamentos, resinas, material dental (acrilatos)
Pulmón del operario de maquinaria	Fluidos lubricantes, refrigerantes
Pulmón de las fábricas de detergentes	Detergentes con enzimas de <i>Bacillus subtilis</i>
Neumonitis por fármacos	Amiodarona, procarbacinina, sales de oro, penicilinas
Industria textil	
Bisinosis	Polvo de algodón
Fábricas de tapices	Filamentos de nailon
Metales	
Pulmón de los trabajadores de metales duros	Cobalto
Fundiciones	Zinc
Trabajadores de la cerámica	Circonio

■ ¿CÓMO SE PRODUCE LA NEUMONITIS POR HIPERSENSIBILIDAD?

En realidad, se desconoce de manera completa el mecanismo por el cual se produce esta enfermedad, pero los diversos estudios reflejan la importancia de los anticuerpos de tipo inmunoglobulina G (IgG) y de células como los linfocitos y los macrófagos entre otras. En primer lugar, nuestro organismo reacciona a la inhalación frecuente del polvillo orgánico generando anticuerpos IgG. En una segunda fase, se produciría la unión de las partículas orgánicas con su anticuerpo, lo que provocaría la activación de los macrófagos (que se encuentran habitualmente en los espacios alveolares) y la generación de una serie de señales capaces de atraer a la zona leucocitos, como los linfocitos y los neutrófilos, que junto con los macrófagos provocan la reacción inflamatoria. En caso de exposición continuada al agente causante de la enfermedad, la respuesta inflamatoria puede llegar a cronificarse y dar lugar a cambios irreversibles, con incremento de

depósito de fibras de colágeno, en lo que se denomina fibrosis.

■ ¿CUÁLES SON LOS SÍNTOMAS DE UNA NEUMONITIS POR HIPERSENSIBILIDAD?

Los pacientes pueden presentar manifestaciones agudas de la enfermedad tras la inhalación de gran cantidad de material orgánico en poco tiempo; pero también síntomas más leves, aunque progresivos, cuando la inhalación de material es menor pero es más constante y prolongada en el tiempo (formas crónicas).

En el caso de la presentación aguda, es característica la aparición de síntomas parecidos a los de una infección vírica o gripe, con fiebre, escalofríos, dolor de cabeza, náuseas, dolores musculares, falta de apetito, cansancio y malestar general entre las 6 y las 8 horas tras la exposición. También, aunque no es la norma, puede aparecer tos seca, opresión en el pecho y dificultad respiratoria, que es más acusada con esfuerzos físi-

cos, que mejora significativamente en reposo; aunque en ocasiones es intensa. Es típico en los trabajadores expuestos que la clínica aparezca al final de o tras finalizar una jornada laboral, ya en el domicilio. Los síntomas desaparecen entre las 24 y las 48 horas si cesa el contacto, aunque algunas veces —sobre todo la dificultad respiratoria— pueden persistir durante semanas. No obstante, estas manifestaciones vuelven a aparecer tras un nuevo contacto y generalmente son cada vez más intensas.

En la actualidad tiende a descartarse la existencia de una forma subaguda específica, que se considera como una variante de las formas agudas, en la que los síntomas respiratorios se presentarían de manera más progresiva a lo largo de semanas.

En la forma crónica, el paciente experimenta tos con expectoración y dificultad respiratoria, que se va instaurando de manera lenta y gradual, en meses o años, sobre todo con esfuerzos físicos cada vez de menor intensidad, junto a pérdida de apetito y de peso, y en muchas ocasiones sin haber tenido episodios previos de manifestaciones agudas.

No obstante, hay veces en que no se pueden diferenciar tan claramente estos patrones de presentación, pues existen patrones intermedios con diferentes combinaciones de síntomas.

■ ¿EXISTEN FACTORES DE RIESGO QUE FAVOREZCAN SU APARICIÓN?

El hecho de que en un mismo entorno no todos los pacientes desarrollen la enfermedad hace sospechar que existe un cierto tipo de predisposición genética, pero no existe unanimidad en cuanto a los genes afectados en los diversos estudios que analizan este aspecto.

Es más frecuente en varones en edades medias de la vida, pero esto puede ser debido a su asociación a determinados trabajos.

El tabaco, al contrario de lo que sucede en otras enfermedades respiratorias, parece ser un factor protector para el desarrollo de esta enfermedad. Ello es debido a que disminuye la respuesta inmunológica en el pulmón. No obstante, una vez que la enfermedad se desarrolla, no modifica su evolución y puede predisponer a formas más graves y crónicas.

Parece que las infecciones víricas respiratorias, como podría ser una gripe, son capaces de favorecer el desarrollo posterior de una NH, y no es raro que un paciente con síntomas de neumonitis refiera haber pasado una infección respiratoria reciente.

El factor más importante para el desarrollo de esta enfermedad es el derivado de la cantidad de partículas

inhaladas, consecuencia de la concentración de material orgánico al que se encuentran expuestos los pacientes en un ambiente concreto. La cantidad de partículas inhaladas depende de las características del polvo orgánico (debe contenerlas de tamaño muy pequeño para que sean capaces de depositarse en los alveolos); de la duración de la exposición; de la frecuencia de la exposición (diaria, semanal, etc.); del uso de medidas de protección y de las condiciones de trabajo. Además, la cantidad y el tiempo de exposición se relacionan con las diversas formas clínicas de presentación de la enfermedad, como se ha visto al hablar de los síntomas. Ya se ha comentado antes que cualquier ambiente donde se produzca acumulación de residuos orgánicos a una temperatura y humedad elevadas es susceptible de ser contaminado con hongos u otros microorganismos causantes de NH.

■ LA NEUMONITIS POR HIPERSENSIBILIDAD ¿ES UNA ENFERMEDAD FRECUENTE?

No existen datos exactos de la frecuencia de esta enfermedad en la población general; no obstante, se considera una enfermedad rara con una incidencia aproximada de 0,9 casos por cada 100.000 personas/año. En las series mejor estudiadas en poblaciones de alto riesgo para el desarrollo de NH, se describen porcentajes de afectados entre un 1,3 y 12,9 % en granjeros y entre un 8 y un 10,4 % en cuidadores de aves. Parece que, del total de los pacientes expuestos a polvos orgánicos, podrían desarrollar la enfermedad entre el 5 y el 15 % de ellos.

■ LA NEUMONITIS POR HIPERSENSIBILIDAD ¿ES UNA ENFERMEDAD GRAVE?

Las formas de presentación aguda tienen, en general, un mejor pronóstico, debido a que el problema suele identificarse mucho antes que en las formas crónicas, con un carácter insidioso, y que suelen diagnosticarse cuando la enfermedad está más avanzada y se han generado cambios irreversibles. No obstante, la mayoría de los pacientes se recupera más tarde o más temprano, sin secuelas pulmonares, una vez cesa la exposición. En el caso de que no concluya esta exposición, puede degenerar en un daño crónico al pulmón en forma de enfisema o fibrosis pulmonar, típica de las formas crónicas de la enfermedad. Aun así, esto no siempre ocurre, y parece depender de los años de exposición y la edad en el momento del diagnóstico (mejor pronóstico en pacientes jóvenes con menos de



Pruebas (determinaciones analíticas, radiografía de tórax y espirometría) que ayudan a establecer el diagnóstico de neumonitis por hipersensibilidad.

dos años de exposición). Además, también depende del tipo de material orgánico implicado, ya que se ha visto peor evolución en pacientes con pulmón del cuidador de aves que en pacientes con pulmón del granjero. En estos últimos, incluso, cabe que haya una mejoría progresiva tras las manifestaciones iniciales, a pesar de continuar la exposición, por lo que dichos pacientes pueden continuar ejerciendo sus labores. En todo caso, cuando se desarrolla fibrosis pulmonar, el pronóstico es grave. El diagnóstico temprano, por tanto, junto con la identificación de la causa, son los factores más importantes que influyen en el pronóstico de la enfermedad.

■ ¿QUÉ PRUEBAS SON NECESARIAS PARA EL DIAGNÓSTICO DE LA NEUMONITIS POR HIPERSENSIBILIDAD?

Partiendo de la base de que no existen pruebas específicas para esta enfermedad, el hecho de que haya unos síntomas característicos recurrentes a las 6-8 horas de la exposición a un entorno sospechoso debe hacer pensar en la posibilidad de un cuadro de NH, y serían necesarias pruebas complementarias para su confirmación. El diagnóstico de sospecha es, por tanto, el primer paso y más importante; más sencillo en casos agudos, pero más complicado en el caso de una presentación crónica en las que el patrón no es tan recurrente ni hay una relación temporal tan clara con la exposición. Además, las formas agudas incluso pueden pasar desapercibidas para los médicos no habituados al manejo de esta enfermedad infrecuente. Por ejemplo, un paciente que acude a un servicio de Urgencias con un cuadro de fiebre, malestar general,

dolores musculares y tos puede ser interpretado como un cuadro infeccioso vírico o bacteriano. Además, en la exploración pueden aparecer ruidos crepitantes a la auscultación pulmonar; en la analítica, datos compatibles con infección (leucocitosis), y en la radiografía de tórax (aunque suele ser normal) puede observarse algún infiltrado; datos que pueden confundirse con una neumonía.

Mediante una extracción de sangre, se puede confirmar que un determinado paciente se encuentra expuesto a una fuente de materia orgánica concreta o a determinados microorganismos, lo que demuestra la presencia de anticuerpos IgG frente a ellos. No obstante, este dato no necesariamente implica que el paciente tenga la enfermedad (existe un alto porcentaje de granjeros o cuidadores de aves con anticuerpos positivos que no desarrollan la enfermedad) y su ausencia tampoco la descarta; además, esta técnica no está disponible para todas las causas potenciales.

Las primeras pruebas que se deben realizar son los estudios radiológicos, como la radiografía de tórax o la tomografía computarizada (TC) de tórax, con mayor resolución, junto con pruebas de función pulmonar (espirometría). Lo más característico en los estudios radiológicos son los infiltrados en forma de nódulos de pequeño tamaño, opacidades, sobre todo en los pacientes con formas crónicas, que pueden aparecer en estos casos cambios sugerentes de fibrosis pulmonar. En la espirometría el patrón característico es una alteración restrictiva del pulmón (disminuye la capacidad elástica del pulmón para expandirse) aunque, sobre todo entre episodios agudos, esta puede ser normal.

El siguiente paso para una confirmación definitiva será la realización de un estudio del lavado broncoalveolar mediante broncoscopia. El patrón característico

de este lavado es el de una inflamación en donde predominan los linfocitos. Si esta prueba no es confirmatoria, puede ser necesaria la realización de una biopsia pulmonar mediante broncoscopia o toracoscopia, que suele permitir observar diversos grados de fibrosis e inflamación característica.

En casos de duda diagnóstica, o en el caso de que la causa sospechosa no haya sido descrita previamente, se pueden realizar pruebas de exposición a los pacientes en su lugar de trabajo, o una prueba de provocación inhalativa específica de manera controlada en un laboratorio especializado, en un intento de reproducir una respuesta objetiva, con control de síntomas, constantes vitales, auscultación pulmonar, determinaciones analíticas, pruebas de función respiratoria y radiografía de tórax.

La combinación de una historia clínica sugerente tras una exposición a una fuente sospechosa junto con resultados positivos en varias de las pruebas complementarias comentadas establecerá el diagnóstico de neumonitis por hipersensibilidad.

■ ¿EXISTE TRATAMIENTO PARA LA NEUMONITIS POR HIPERSENSIBILIDAD?

Una vez que se ha diagnosticado la enfermedad y se conoce su causa, lo más lógico y eficaz es eliminar el contacto con el agente responsable. El cese completo de la exposición es la piedra angular del tratamiento y es la única medida que puede hacer remitir el proceso cuando aún no se han desarrollado cambios irreversibles. La NH está considerada como una enfermedad profesional y puede implicar un cambio de trabajo. En ocasiones, por motivos económicos, un determinado paciente no puede o no quiere abandonar su ocupación, y otras veces es muy difícil eliminar por completo la exposición, o no se ha podido identificar claramente el causante en un entorno complejo. Se puede, en estos casos, reducir la cantidad de material inhalado mediante maniobras de limpieza y desinfección, mejora en las condiciones de ventilación, disminución de la humedad ambiental, revisión de zonas susceptibles de contaminación y modificación de la rutina de trabajo. También, en casos de profesionales, para reducir la exposición puede estar indicado el uso de dispositivos de protección respiratoria individuales como mascarillas especiales, que podrían disminuir las recurrencias en forma de episodios agudos aunque no está claro que disminuyan el riesgo de progresión hacia una enfermedad crónica y, por tanto, no están recomendadas como medida principal de tratamiento. En todo caso, el paciente se deberá someter a revisiones periódicas por médicos especialistas, que valorarán si

existe progresión de la enfermedad, en cuyo caso se deberá interrumpir de manera irrevocable todo tipo de exposición.

El único tratamiento farmacológico utilizado para la mejoría de los síntomas son los corticoides. Es más habitual su utilización en las formas crónicas, con síntomas persistentes y alteraciones de la función pulmonar. Pueden acelerar la mejoría clínica y mejorar la función pulmonar. Las formas agudas suelen remitir sin necesidad de medicación, pero pueden usarse corticoides orales o intravenosos en caso de síntomas intensos (dificultad respiratoria intensa con alteraciones de la oxigenación). Generalmente son ciclos de 2-4 semanas de tratamiento y no se suelen utilizar de manera crónica, salvo en casos concretos.

Cuando se ha instaurado una situación de fibrosis puede ser necesario considerar la posibilidad de un trasplante pulmonar dada la falta de respuesta a los tratamientos convencionales.

■ ¿QUÉ CONSEJOS SON ÚTILES PARA PREVENIR EL DESARROLLO DE NEUMONITIS POR HIPERSENSIBILIDAD?

El conocimiento de determinadas NH en profesiones concretas ha hecho que se modifiquen algunos procesos de producción, en los cuales se favorecía la contaminación por microorganismos, con el resultado de una importante reducción del número de nuevos casos. Es necesario saber que existen ciertas aficiones, como la cría de palomas u otros pájaros, y ciertas profesiones que constituyen un riesgo elevado para el desarrollo de esta enfermedad. (En caso de pertenecer a alguno de esos grupos, v. tabla 1).

La modificación en el manejo y almacenamiento de la materia orgánica, el uso de agentes antimicrobianos (antibióticos, antifúngicos), la modificación de las condiciones de humedad y temperatura, la revisión de los sistemas de acondicionamiento de aire (evitando la recirculación de agua), la limpieza exhaustiva de los sistemas de ventilación, la eliminación de humedades y el uso de mascarillas especiales, son algunas de las medidas que pueden reducir el riesgo de desarrollar una NH.

También es conocida la existencia de casos de neumonitis en ambientes domésticos, para cuya prevención es útil mantener la humedad ambiental por debajo del 70 %, revisar y eliminar humedades en paredes, papeles pintados, cocinas, baños, retirar cortinas y alfombras de baño con moho, realizar una limpieza frecuente con desinfectantes, y revisar los sistemas de aire acondicionado y humidificadores.

■ ¿QUÉ SON LAS ASPERGILOSIS?

Las aspergilosis son enfermedades causadas por el hongo *Aspergillus*. El género *Aspergillus* comprende más de 150 especies, de las cuales la más representativa es *Aspergillus fumigatus* (Asp f) (figura 1).

Los *Aspergillus* están ampliamente distribuidos en el medio ambiente; se encuentran en hojas en descomposición, en abono y compost, en plantas (incluida la marihuana), en árboles y en cultivos de cereales. En espacios interiores, las esporas (las partes reproductoras del hongo) crecen en los conductos de aire acondicionado y calefacción, conductos de agua, aislamientos, plantas ornamentales, alfombras, el polvo y los alimentos, especialmente la pimienta y otras especias. La mayoría de la población está expuesta frecuentemente al *Aspergillus*, pero las enfermedades producidas por el hongo son raras en personas con un sistema inmunitario normal.

Existen varias formas clínicas de aspergilosis dependiendo del resultado de la interacción entre el hongo *Aspergillus* y el organismo hospedador: una reacción alérgica o de hipersensibilidad, llamada aspergilosis broncopulmonar alérgica, un crecimiento del hongo en cavidades pulmonares neoformadas (tras procesos previos como tuberculosis o abscesos), denominado aspergiloma o bola fúngica; y una infección limitada al pulmón como neumonía, o diseminada a otras partes del organismo llamada aspergilosis invasiva.

■ ¿QUÉ FACTORES PUEDEN INFLUIR EN LA APARICIÓN DE LA ASPERGILOSIS?

El riesgo de desarrollar una aspergilosis depende del estado de salud y del grado de exposición al hongo. Hay una serie de factores que hacen al organismo más vulnerable a la infección:

- Sistema inmunitario débil. Es el factor mayor de riesgo para el desarrollo de la aspergilosis invasiva. Ocurre en relación con la administración de medicamentos inmunosupresores después de trasplantes (p. ej., médula ósea) o de cirugía de trasplantes de órganos. Las personas con SIDA en estadios avanzados también pueden tener un mayor riesgo.
- Tratamientos prolongados con corticoides. Los corticosteroides también deprimen el sistema inmunitario y aumentan el riesgo de aspergilosis. Las infecciones que resultan del uso de corticosteroides tienden a ser graves y de desarrollo rápido.
- Bajo nivel de glóbulos blancos (neutropenia). Los glóbulos blancos neutrófilos desempeñan un papel clave en la lucha contra las infecciones por hongos.

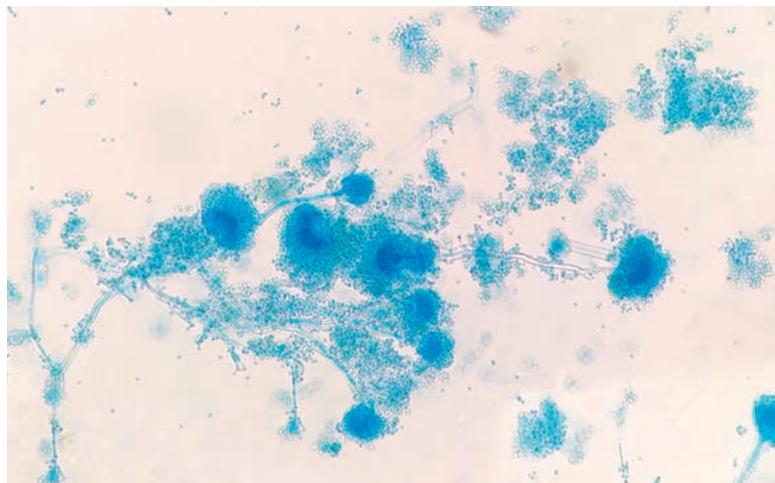


Figura 1. *Aspergillus fumigatus*

Un nivel muy bajo de estas células, tras sesiones de quimioterapia, trasplante de órganos o leucemia, aumenta la susceptibilidad a la aspergilosis invasiva.

- Hospitalización. El hongo *Aspergillus* se encuentra en las superficies de muchos hospitales (barandillas, plantas, instrumental quirúrgico, aire acondicionado, conductos, aislamientos) y en el agua del grifo. Aunque las personas sanas no suelen afectarse, las personas con un sistema inmunitario debilitado o con una enfermedad grave son altamente susceptibles a la infección. La mayoría de los brotes hospitalarios más importantes han sido relacionados con la destrucción y reforma de edificios cercanos, y con la contaminación de filtros de aire y de revestimientos.
- El asma bronquial o la fibrosis quística. Hasta el 10 % de las personas con fibrosis quística y hasta el 2 % de las personas con asma bronquial presentan reacción alérgica al hongo *Aspergillus*.
- Cavidades pulmonares. Las cavidades son áreas pulmonares dañadas tras enfermedades graves como la tuberculosis o la sarcoidosis. Un aspergiloma se desarrolla cuando las esporas del hongo germinan en un espacio de aire cavitado en los pulmones.
- Genética. Los factores genéticos pueden hacer que ciertas personas sean más propensas que otras a la infección por *Aspergillus*.

■ ¿QUÉ ES LA ASPERGILOSIS BRONCOPULMONAR ALÉRGICA? ¿CÓMO SE PRODUCE?

La aspergilosis broncopulmonar alérgica (ABPA) es una reacción de hipersensibilidad compleja de las vías

respiratorias que se produce cuando los bronquios son colonizados por especies de aspergillus. Se caracteriza clínicamente por asma, tos productiva, inflamación pulmonar y de las vías aéreas, y un valor elevado de eosinófilos en sangre y esputo.

La colonización de las vías respiratorias asmáticas por aspergillus induce una intensa respuesta inmune mediada por inmunoglobulina E (IgE) e IgG, superpuesta a la inflamación bronquial propia del asma. Las enzimas proteolíticas y las micotoxinas liberadas por los hongos, junto con la inflamación eosinofílica mediada por la respuesta celular Th 2 y junto con la inflamación neutrofílica mediada por la interleucina 8 (IL-8) dan como resultado la lesión de las vías respiratorias. La ABPA también se puede desarrollar en pacientes con fibrosis quística. Los episodios repetidos de obstrucción bronquial, inflamación y retención mucosa pueden ocasionar bronquiectasias, fibrosis y compromiso respiratorio.

■ ¿CUÁLES SON LOS SÍNTOMAS DE LAS ASPERGILOSIOS?

Los síntomas de ABPA incluyen los del asma bronquial, como tos, respiración sibilante y ahogo, junto con febrícula y malestar general; con la tos puede aparecer esputo marrón, tapones de moco o esputo sanguinolento.

Clásicamente, se han descrito cinco estadios clínicos en la evolución de la enfermedad:

- Estadio I: Episodio agudo. El paciente presenta asma bronquial y determinados hallazgos como respuesta cutánea inmediata al Asp f, precipitinas contra Asp f, aumento de la IgE sérica total, eosinofilia periférica, infiltrados pulmonares en el estudio radiológico y bronquiectasias proximales.
- Estadio II: Remisión o asintomático. El tratamiento del paciente con corticoides consigue el aclaramiento de la imagen radiológica y el descenso de la IgE durante al menos 6 meses. Ocasionalmente, las remisiones pueden durar varios años.
- Estadio III: Exacerbación recurrente. El paciente desarrolla de nuevo infiltrados pulmonares radiológicos, elevación de la IgE y asma sintomático.
- Estadio IV: Asma corticodependiente. En este estadio el paciente ya no puede prescindir de los corticoides, pues si se elimina la medicación recidivan el asma grave y los infiltrados pulmonares.
- Estadio V: Fibrosis pulmonar. El paciente ya presenta cambios fibróticos extensos y un grado de obstrucción irreversible al flujo aéreo en las pruebas de función pulmonar.

El aspergiloma inicialmente puede ser asintomático, pero con el tiempo puede causar tos, a menudo con sangre, dolor torácico, ruidos respiratorios, ahogo y pérdida de peso.

Las infecciones de los senos paranasales por aspergillus pueden causar congestión nasal, secreción nasal, inflamación, fiebre y dolor craneofacial. Las infecciones del oído pueden manifestarse con picor, secreción y dolor.

En los casos de aspergilosis pulmonar invasiva, los signos y síntomas dependen de los órganos afectos tras la diseminación sanguínea al cerebro, corazón, riñones o piel. En general, provocará: fiebre con escalofríos, dolor de cabeza, tos con sangre, ahogo, dolor torácico, dolor en huesos y articulaciones, sangre en la orina, úlceras cutáneas, problemas de visión o hemorragia pulmonar masiva.

■ ¿CÓMO SE DIAGNOSTICA LA ASPERGILOSIOS BRONCOPULMONAR ALÉRGICA?

El diagnóstico de la aspergilosis puede ser difícil debido a que el aspergillus es muy común en el medio ambiente y puede aislarse en la saliva y esputo de las personas sanas; por otra parte, no hay ninguna prueba aislada que establezca el diagnóstico de la ABPA. Este se confirma generalmente por el uso combinado de criterios clínicos, radiológicos e inmunológicos. Las características diagnósticas incluyen: la presencia de asma alérgica, en general de larga evolución; los infiltrados pulmonares; las bronquiectasias centrales; la eosinofilia en sangre y esputo; la hipersensibilidad frente a aspergillus (demostrada mediante una prueba cutánea con reacción inmediata positiva); los anticuerpos precipitantes en suero y los niveles elevados de IgE sérica total y específica. La presencia de estas características hace que el diagnóstico sea muy probable.

■ ¿QUÉ PRUEBAS SON NECESARIAS PARA EL DIAGNÓSTICO DE ASPERGILOSIOS BRONCOPULMONAR ALÉRGICA?

Para el diagnóstico de la ABPA se deberán realizar los siguientes exámenes:

- Análisis de sangre: hemograma completo y recuento de leucocitos eosinófilos; estudio de anticuerpos IgE séricos totales y de anticuerpos IgE e IgG específicos frente a aspergillus.

- Tinción y cultivo del esputo: se toma una muestra de esputo, se tiñe con colorante y se analiza la presencia de filamentos de aspergillus; la muestra se coloca en un medio que favorezca el crecimiento del hongo para su identificación posterior.
- Pruebas cutáneas de hipersensibilidad frente a aspergillus (pruebas alérgicas): se inyecta en la piel una pequeña cantidad de antígeno de aspergillus. La presencia de anticuerpos contra el hongo, desarrollará una respuesta inflamatoria en el lugar de la inyección.
- Estudio de función respiratoria: mide los volúmenes, capacidades y flujos ventilatorios. Los pacientes suelen presentar patrón ventilatorio obstructivo crónico y atrapamiento aéreo con una reducción del FEV1 y aumento del volumen residual; en menos de la mitad de los pacientes se encuentra una respuesta broncodilatadora positiva. Las personas con bronquiectasias o fibrosis pueden exhibir un patrón ventilatorio mixto obstructivo y restrictivo.
- Radiografía de tórax: puede mostrar infiltrados parenquimatosos, atelectasias por impactación mucosa y bronquiectasias.
- Tomografía computarizada (TC) de tórax: puede mostrar tanto las bronquiectasias centrales como las imágenes de aspergiloma y los signos de aspergilosis invasiva.
- Biopsia. Puede ser necesaria la obtención de una muestra de tejido pulmonar o de los senos paranasales y su posterior análisis microscópico para confirmar el diagnóstico en los casos de aspergilosis invasiva.

■ ¿EN QUÉ ENFERMEDADES RESPIRATORIAS SE DEBERÍA DESCARTAR UNA ASPERGILOSIS BRONCOPULMONAR ALÉRGICA?

En determinadas enfermedades respiratorias se deberán realizar estudios para confirmar o descartar el diagnóstico de ABPA. Esto sucederá en determinados pacientes con asma bronquial alérgica, con fibrosis quística y en aquellos con eosinofilia pulmonar (infiltrados pulmonares transitorios asociados con eosinofilia en sangre periférica). La ABPA es la causa más común de este síndrome de eosinofilia pulmonar en Reino Unido y también en pacientes con bronquiectasias.

El diagnóstico diferencial de la ABPA también debe hacerse con otras enfermedades como la neumonía, la tuberculosis pulmonar, el cáncer de pulmón y las neumonitis por hipersensibilidad.



Pruebas cutáneas de hipersensibilidad.

■ ¿EXISTE ALGÚN MÉTODO PARA PREVENIR LA ASPERGILOSIS?

Es casi imposible evitar por completo el aspergillus. Por tanto, las personas con factores predisponentes, como el asma, la fibrosis quística, los trasplantados de órganos, o las personas en tratamiento con quimioterapia o medicamentos inmunosupresores, deben mantenerse alejados de las fuentes más obvias de hongo, como obras de construcción, pilas de abono y grano almacenado y evitar la convivencia con aves.

■ ¿CUÁL ES EL TRATAMIENTO ADECUADO DE LA ASPERGILOSIS BRONCOPULMONAR ALÉRGICA?

El tratamiento de la ABPA tiene como objetivo el tratamiento del asma asociado y el control de los episodios de inflamación aguda, limitando el desarrollo y progresión de las lesiones pulmonares.

Los corticoides sistémicos son el tratamiento de elección por su eficacia en el control de la ABPA. Los corticoides inhalados son efectivos para el control del asma; sin embargo, no previenen los episodios agudos de ABPA. El corticoide oral más utilizado es la prednisona. La dosis de corticoide varía con la etapa de la enfermedad y habitualmente se administran dosis elevadas de prednisona por vía oral al principio, seguidas de dosis progresivamente más bajas durante un tratamiento prolongado entre tres y seis meses, llevando un adecuado control de sus efectos secundarios metabólicos e inmunosupresores.

Los medicamentos antifúngicos como la anfotericina B por vía intravenosa son el tratamiento indicado en la aspergilosis invasiva. Otros antifúngicos como el itraconazol y recientemente el voriconazol, añadidos a los corticoides, están indicados en el tratamiento de las fases agudas y recurrentes de la ABPA, pues pueden reducir la necesidad de corticoides, así como disminuir las cifras de anticuerpos IgE en suero y el número de exacerbaciones agudas.

La administración de omalizumab, un anticuerpo monoclonal humanizado contra el receptor de IgE, es beneficiosa en el tratamiento de la ABPA de niños con fibrosis quística (FQ) y en situaciones de asma bronquial mal controlado con glucocorticoides, o que presentan frecuentes exacerbaciones. La inmunoterapia con extractos de *Aspergillus fumigatus* en ABPA no se ha evaluado con estudios de alta calidad.

Los aspergilomas a menudo no necesitan tratamiento, y simplemente deben ser controlados regularmente mediante radiografías de tórax. Cuando causan sangrado, la cirugía es el tratamiento de elección, si bien en algunas situaciones puede realizarse una embolización arterial local.

■ ¿QUÉ COMPLICACIONES PUEDE PRODUCIR LA ASPERGILOSIS?

La aspergilosis puede causar, en ocasiones, una serie de complicaciones graves:

- La destrucción de hueso y propagación de la infección. Una infección por aspergillus en los senos paranasales puede destruir los huesos faciales; también puede propagarse más allá de los senos y diseminarse.
- Infección sistémica. La complicación más grave de la aspergilosis es la propagación de la infección a otras partes del organismo como el cerebro, el corazón y los riñones. La aspergilosis invasiva se propaga rápidamente y a menudo es mortal, a pesar del tratamiento precoz.
- El sangrado. Tanto el aspergiloma como la aspergilosis invasiva pueden causar sangrado pulmonar grave y en ocasiones mortal.

■ ¿CUÁL ES EL PRONÓSTICO EVOLUTIVO DE ESTAS ENFERMEDADES?

La historia natural, la progresión entre las etapas, la remisión y las recidivas de la ABPA no se conocen del todo bien.

La respuesta al tratamiento de la aspergilosis alérgica generalmente es buena, y el paciente mejora gradualmente con el tiempo. Un signo de buena respuesta al tratamiento y de pronóstico favorable es una disminución mantenida de la IgE sérica total. Se deben realizar periódicamente espirometrías y radiografías de tórax porque la enfermedad puede progresar sin provocar síntomas perceptibles. Es común que la enfermedad reaparezca (recaída) y que sea necesario repetir el tratamiento.

Si los pacientes son diagnosticados y tratados correctamente, pueden no evolucionar a los últimos estadios de cambios fibróticos irreversibles. La muerte en estos casos sobreviene por fallo respiratorio e hipertensión pulmonar y fallo ventricular derecho.

■ BIBLIOGRAFÍA

- KING, T. E. «Epidemiology and causes of hypersensitivity pneumonitis. Classification and clinical manifestations of hypersensitivity pneumonitis. Diagnosis of hypersensitivity pneumonitis. Treatment and prognosis of hypersensitivity pneumonitis». <http://www.uptodate.com>. (Fecha de consulta: 24 de febrero de 2020.)
- LACASSE, Y., M. GIRARD, e Y. CORMIER. «Recent advances in hypersensitivity pneumonitis». *Chest*, 142 (2012): 208-217.
- QUIRCE, S., O. VANDENPLAS, P. CAMPO, et al. «Occupational hypersensitivity pneumonitis: an EAACI position paper». *Allergy*, 71 (2016): 765-779.
- AKUTHOTA, P., y P. F. WELLER. «The clinical manifestations and diagnosis of allergic bronchopulmonary aspergillosis». <http://www.uptodate.com>. (Fecha de consulta: 30 de junio de 2020.)
- MEDLINE PLUS. Información de salud para usted. Aspergilosis. <http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/ency/article/001326.htm>. (Fecha de consulta: 15 de junio de 2020.)
- ASPERGILLOSIS PATIENTS AND CARERS. Information, community and support. <https://aspergillosis.org/>. (Fecha de consulta: 10 mayo de 2020.)

CAPÍTULO 16 La urticaria y el angioedema

Dra. Marta Ferrer Puga

Médico especialista en Alergología. Directora del Departamento de Alergología y directora médica asistencial de la Clínica Universidad de Navarra, Pamplona
Catedrática de Alergología e Inmunología Clínica de la Facultad de Medicina de la Universidad de Navarra

RESUMEN

- La urticaria puede tener muchas formas clínicas. La más común es la denominada urticaria aguda, que consiste en la aparición repentina de habones (ronchas) generalizados, y que desaparecen en menos de seis semanas.
- Existe un tipo de urticarias desencadenadas por estímulos físicos como rascado, presión, exposición al sol, ejercicio físico o contacto con el frío.
- La urticaria crónica consiste en la aparición diaria o casi diaria de habones generalizados, sin causa externa, de la que se desconoce el desencadenante, aunque existen tratamientos para controlarla.
- En la urticaria vasculitis existe además una afectación inflamatoria de los vasos sanguíneos de la piel denominada *vasculitis*.
- El angioedema consiste en la hinchazón de partes laxas de la piel. Puede aparecer asociado a urticaria si esta es muy intensa.
- También existe el angioedema sin urticaria, que puede ser inducido por histamina, o bien por bradicinina. Según el mediador implicado, existen tratamientos específicos. Por este motivo es importante realizar un buen diagnóstico.
- El angioedema hereditario es una enfermedad congénita que cursa con episodios graves de hinchazón de garganta, lengua, glotis, y que produce cuadros de dificultad respiratoria e incapacidad para tragar que si no se tratan pueden provocar la muerte por asfixia. Es esencial establecer el diagnóstico porque hay tratamientos que previenen las crisis o tratan los episodios agudos.

■ ¿QUÉ ES LA URTICARIA?

El término urticaria se refiere a un grupo de alteraciones de la piel que cursan con una erupción cutánea que consiste en ronchas o habones que generalmente se extienden por toda la superficie corporal, y se acompañan de intenso picor. De forma característica,

un habón tiende a desaparecer tras varias horas y no deja ninguna lesión residual en la piel.

El término urticaria proviene del latín *urtica*, que significa 'ortiga'. Se acuñó este término porque las lesiones son idénticas a las que se producen en la piel tras el contacto con la ortiga. El habón aparece por la liberación de una sustancia presente en las hojas de



Figura 1. Habón característico

la ortiga, denominada *histamina*. Dicha sustancia es la misma que, en un brote de urticaria, segregan unas células de la piel denominadas *mastocitos* que, junto a otras sustancias, son las responsables últimas de las lesiones que observamos en la piel.

Es interesante puntualizar que esta liberación de sustancias por parte de las células de la piel puede producirse por múltiples causas, entre ellas, una reacción alérgica; en numerosas ocasiones, no obstante, se activan por causas no alérgicas y que, en muchos casos, no se logran identificar.

■ ¿EN QUÉ CONSISTE EL HABÓN?

El habón es una lesión que consiste en un área de la piel elevada, pálida, con los bordes definidos y rojos, que pierde el enrojecimiento al presionar con el dedo (figuras 1 y 2).

■ ¿EN QUÉ CONSISTE EL ANGIOEDEMA?

Cuando las lesiones no afectan a la capa más superficial de la piel (epidermis), como en el caso de la urticaria, sino que comprometen la dermis o dermis profunda, puede tratarse de lo que se denomina angioedema; se trata de una hinchazón, peor delimitada, que suele ser más pronunciada si afecta a zonas laxas de la piel, como labios o párpados, o las mucosas, como la úvula. También puede afectar a cualquier otra zona de la piel como las extremidades, tronco, nalgas, etc. Esta hinchazón puede ser tan intensa que pro-



Figura 2. Erupción habonosa generalizada

duzca una deformación completa de la zona donde aparece.

■ ¿QUÉ TIPOS DE URTICARIA EXISTEN?

La urticaria se clasifica en urticaria aguda y crónica; a su vez, la urticaria crónica se divide en crónica espontánea, inducible y urticaria vasculitis.

La urticaria aguda tiene una duración corta, es auto-limitada y se considera un fenómeno común. La urticaria crónica es menos frecuente y más difícil de tratar.

A continuación se analizará cada subtipo.

■ ¿EN QUÉ CONSISTE LA URTICARIA AGUDA?

Consiste en la aparición repentina, por toda la superficie corporal, de una erupción habonosa, que produce picor intenso y que puede asociarse o no a un angioedema. Se considera que una urticaria es aguda cuando cursa con una duración inferior a las seis semanas.

■ ¿QUÉ CAUSA UN BROTE DE URTICARIA AGUDA?

Este proceso es muy frecuente; se ha estimado que una de cada cinco personas de la población general ha sufrido un episodio de urticaria aguda alguna vez en su vida. Es frecuente que inicialmente se relacione la urticaria con una reacción alérgica, típicamente por algún alimento o medicamento tomado recientemente. Pero por norma general esto no es así, ya que la reacción verdaderamente alérgica a un alimento o medicamento se produce a los escasos minutos de haberlo ingerido, suele ser más grave y se repite casi invariablemente cada vez que se vuelve a ingerir ese medicamento o alimento que contiene el alérgeno. En la mayor parte de los casos no podemos averiguar qué ha causado realmente una erupción de urticaria aguda. Con frecuencia, en los niños, la urticaria aguda se asocia a infecciones.

■ ¿CÓMO SE TRATA UN EPISODIO DE URTICARIA AGUDA?

Cuando aparece un episodio de urticaria aguda se debe acudir a un médico o al servicio de Urgencias para recibir tratamiento. Se trata con antihistamínicos y, según la gravedad del cuadro, en ocasiones es preciso emplear también corticoides. Es importante saber que este tratamiento es insuficiente: es aconsejable seguir tomando los antihistamínicos durante varios días, ya que de lo contrario la urticaria puede reaparecer. En líneas generales, se puede afirmar que un episodio aislado de urticaria aguda sin angioedema, sin complicaciones y resuelta no requiere una evaluación médica posterior. Si la urticaria se repite, o se acompañada de una hinchazón importante, con síntomas respiratorios, o ante la sospecha de que el causante ha sido un alimento o un medicamento, será necesario llevar a cabo un estudio por parte de un alergólogo. Si hemos acudido al servicio de Urgencias, para facilitar al alergólogo que emita un diagnóstico preciso, es imprescindible llevar el informe de Urgencias en el que consta con exactitud la reacción presentada y el tratamiento administrado. En la mayoría de los casos los habones pueden persistir durante varios días hasta su desaparición total y definitiva.

■ LA URTICARIA CRÓNICA

Al contrario que la urticaria aguda, los subtipos de urticaria crónica, como se verá a continuación, se presentan de forma continuada, afectan notablemente a la calidad de vida y son difíciles de tratar.

■ ¿EN QUÉ CONSISTE LA URTICARIA CRÓNICA ESPONTÁNEA?

Es un tipo de urticaria especialmente molesta para el paciente; consiste en la aparición prácticamente diaria de habones (ronchas) por todo el cuerpo, a veces acompañados de angioedema, cuya duración supera las seis semanas (figura 2).

Afecta de forma importante a la calidad de vida; en un estudio realizado por la Sociedad Española de Alergología se demostró que, entre las enfermedades alérgicas, la urticaria crónica es la que más afecta a la esfera psíquica y precisa de un número mayor de visitas a Urgencias. Ello se debe a que, además de las molestias propias que acompañan a esta erupción cutánea (intenso picor, hinchazón, etc.), al aparecer lesiones en la piel de forma ininterrumpida, los afectados buscan incansablemente factores desencadenantes sin éxito. Por ello, prescinden en la dieta de ciertos alimentos, lo achacan a situaciones de estrés o ansiedad en el trabajo, en la familia, etc. Comienza una búsqueda inútil de factores desencadenantes y, puesto que desgraciadamente la enfermedad sigue su curso, puede originarse inestabilidad emocional y angustia por solucionar el problema.

Paralelamente, al no cesar el proceso, los pacientes pueden llegar a pensar que la urticaria es el reflejo de una enfermedad más seria y grave. Esto les lleva a realizar múltiples análisis e interminables visitas a diferentes especialistas.

El tratamiento habitual se basa en los antihistamínicos aunque en algún brote intenso, se pueden prescribir corticoides durante unos días. No obstante, ni los antihistamínicos ni los corticoides hacen desaparecer la causa de la urticaria, sino que evitan temporalmente los síntomas, hasta que la enfermedad desaparezca de forma espontánea. Al dejar el tratamiento, la erupción cutánea reaparece, por lo que este hecho se vive como un fracaso terapéutico. Cabe tener presente que la urticaria crónica no es una enfermedad que ponga en peligro la vida del paciente y en la inmensa mayoría de los casos remite espontáneamente.

■ ¿QUÉ SE CONOCE DE LA URTICARIA CRÓNICA ESPONTÁNEA?

Por el momento se desconocen la causa y el mecanismo íntimo de la urticaria crónica, pero parecen residir en el propio organismo. En la infografía se representan las diferentes fases de la enfermedad. Se cree que no está desencadenada por ningún factor externo. En un 50 % de pacientes se ha podido demostrar que se trata de un mecanismo autoinmune, esto es, que diferentes molécu-

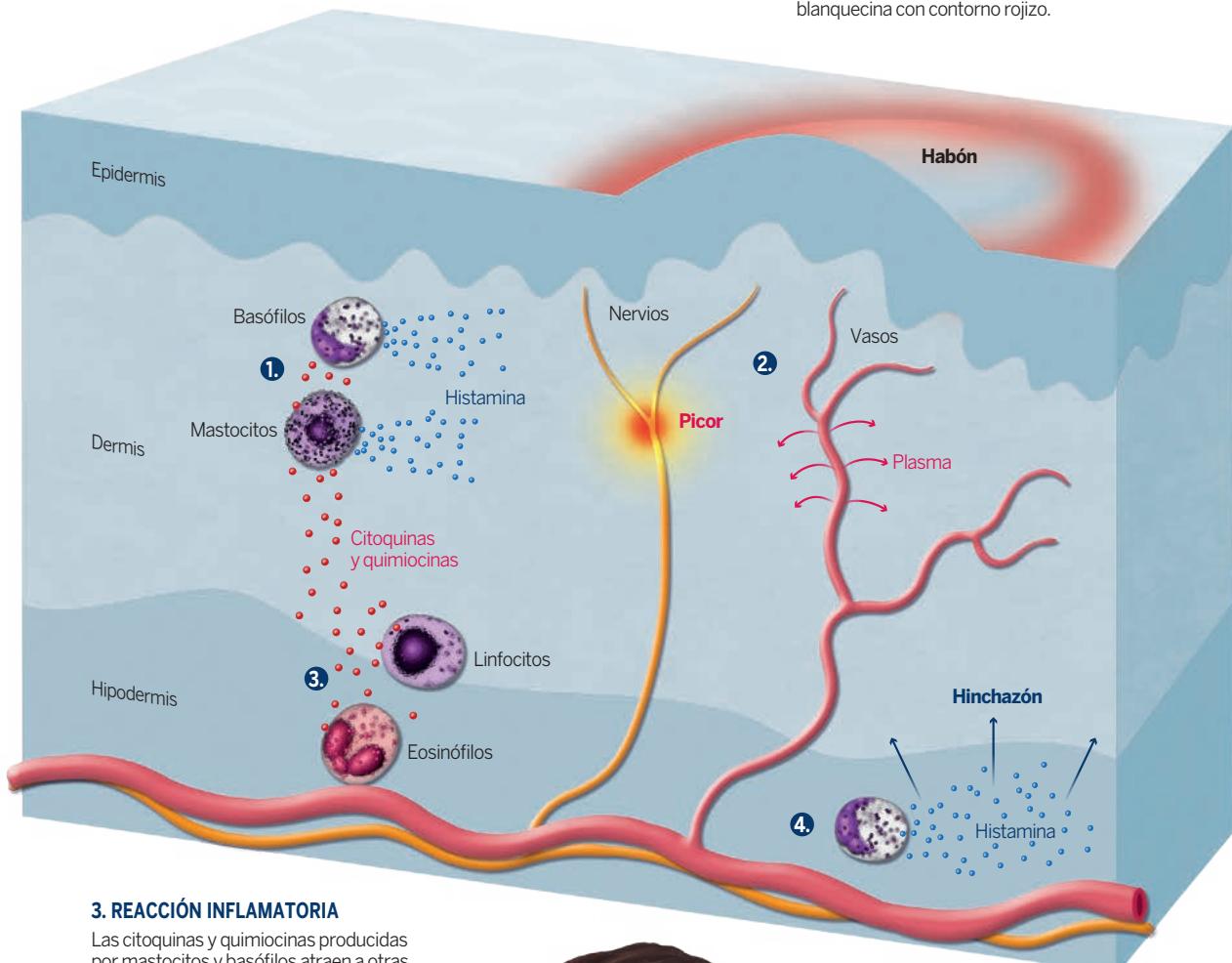
Cómo se produce la urticaria crónica y el angioedema

1. LIBERACIÓN DE HISTAMINA

Los mastocitos y basófilos (células del sistema inmune) liberan histamina, que desencadena la urticaria.

2. URTICARIA CRÓNICA

La histamina afecta a los nervios (picor) y a los vasos sanguíneos: se libera plasma sanguíneo, que produce una hinchazón blanquecina con contorno rojizo.

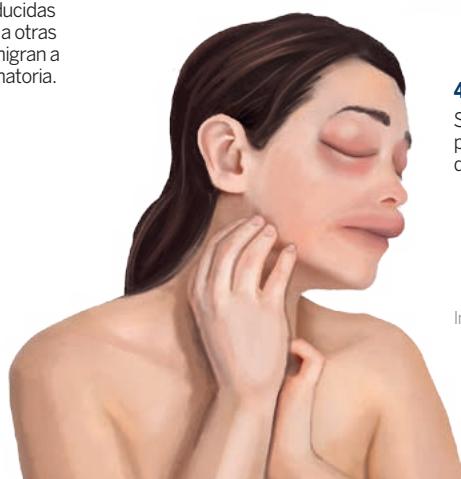


3. REACCIÓN INFLAMATORIA

Las citoquinas y quimiocinas producidas por mastocitos y basófilos atraen a otras células del sistema inmune, que migran a la piel e inicián una reacción inflamatoria.

4. ANGIOEDEMA

Si la histamina se libera en capas muy profundas, se produce una hinchazón deformante, típica de ojos, labios y manos.



Infografía: Fundamentum

las del propio organismo activan las células de la piel, que hacen que liberen histamina y se produzca la urticaria.

La urticaria crónica no es reflejo de ninguna patología subyacente; precisamente se caracteriza porque los resultados de todas las pruebas a que se somete el paciente son siempre normales. En rarísimas excepciones existe una enfermedad concomitante.

El único factor conocido que exacerba en un tercio de los pacientes la urticaria crónica es la ingesta de anti-inflamatorios no esteroideos (AINE), que son aquellos fármacos derivados de la Aspirina®. En las mujeres es característico el empeoramiento perimenstrual.

■ ¿EXISTE TRATAMIENTO PARA LA URTICARIA CRÓNICA?

No existe tratamiento causal para la urticaria crónica; en un 35 % de casos se controla con dosis terapéuticas de antihistamínicos. Cuando se emplean dosis elevadas se pueden controlar los síntomas hasta en un 60 % de los casos. En estos últimos años se han desarrollado tratamientos biológicos, anticuerpos frente a dianas terapéuticas, que controlan por completo la urticaria en más de un 85 % de los casos. En el momento actual el único fármaco aprobado es el omalizumab, aunque existen otros en fase de aprobación o de investigación con la misma eficacia o superior si cabe. En el reducido grupo de pacientes que no responden se pueden administrar algunos fármacos inmunodepresores.

En estos últimos años se ha dedicado un gran esfuerzo a la investigación de la urticaria crónica y se están sintetizando y estudiando un número importante de moléculas que actúan en las distintas fases del mecanismo.

■ ¿CÓMO SE DIAGNOSTICA?

El diagnóstico de la urticaria crónica espontánea se emite siempre a través de la clínica (los síntomas que presenta el paciente), ya que las lesiones cutáneas son fáciles de identificar. Además, el curso autolimitado y la ausencia de lesiones residuales en la piel, cuando desaparecen las ronchas, ayudan a la identificación de este proceso. Como mínimo debe realizarse una prueba analítica. Es importante, por el fondo de autoinmunidad, examinar la presencia de anticuerpos antitiroideos que suelen asociarse a esta patología.

En casos especiales, es preciso realizar una biopsia cutánea para completar el estudio. Se observa edema (acúmulo de líquido) dérmico superficial en el habón, y en la dermis profunda o hipodermis, en el angioedema.

■ ¿CUÁL ES EL PRONÓSTICO DE LA URTICARIA CRÓNICA?

El pronóstico de la urticaria crónica es favorable; es una enfermedad que tiende a desaparecer de manera espontánea. En un 70 % de pacientes tiene una duración menor de un año; en un 19 %, de 1 a 5 años, y en un 11 % puede tener una duración mayor de 5 años. La gravedad de la urticaria crónica no reside en el hecho de poner en peligro la vida, sino en que afecta notablemente la calidad de vida del paciente.

■ ¿QUÉ SON LAS URTICARIAS INDUCIBLES?

La urticaria inducible es una enfermedad que consiste en la aparición de ronchas o hinchazón tras estímulos mecánicos en el lugar de la piel donde se han ejercido. Las lesiones producen un intenso picor y tienen una duración de entre 30 minutos y 2 horas; no dejan señal residual. Se ha identificado el agente causal: rascado, presión, frío, calor, vibración, etc., pero, sin embargo, se desconoce el mecanismo íntimo por el cual las células de la piel que contienen histamina (mastocitos) se activan mediante estímulos mecánicos a los que se expone el paciente a diario, y que desencadenan la urticaria. Tiene la particularidad de ser crónica y aparecer en edades jóvenes. En los casos más graves, este tipo de urticarias es totalmente incapacitante; cabe pensar, por ejemplo, en lo que supone no poder caminar por hinchazón de las plantas, o no exponerse a temperaturas frías, a la luz del sol, al agua, o llenarse de habones por todo el cuerpo tras el mínimo esfuerzo. Al tratarse de enfermedades muy poco frecuentes, se tarda en alcanzar un diagnóstico específico y se confunden con otras enfermedades de la piel. A menudo los pacientes modifican los hábitos de vida (dejan de hacer ejercicio, de tomar el sol, etc.) para no tener urticaria y se sienten poco comprendidos.

■ ¿QUÉ TIPOS EXISTEN DE URTICARIAS INDUCIBLES?

- **Dermografismo** (figura 3): es, con diferencia, la más común. El habón aparece tras el rascado o roce de la piel, con una forma lineal que sigue la trayectoria del rascado; desaparece en 30 minutos o menos si deja de frotarse la zona. De forma característica, se aprecia al salir de la ducha y secarse con la toalla. Es molesto y muchas veces se confunde con la urticaria crónica espontánea. Responde bien a los antihistamínicos, en los casos más intensos en dosis



Figura 3. Dermografismo. Lesiones habonosas que siguen la trayectoria de rascado que se ha dibujado en la piel

altas, pero si se dejan de tomar, vuelve a aparecer. El dermografismo suele durar entre uno y tres años, aunque a algunos pacientes les acompaña durante toda la vida; en la mayor parte de los casos persiste, pero con una afectación mucho más leve.

- **Urticaria por frío** (figura 4): es un grupo de urticarias en las que el habón aparece en la zona de contacto con temperaturas bajas. Aparece picor, habenos (ronchas) e hinchazón. Este tipo de urticaria se diagnostica colocando un cubito de hielo en el antebrazo y observando si se reproduce la lesión en la zona en que ha sido colocado. Hay que tener la precaución, en los casos en que la urticaria por frío sea intensa, de evitar sumergirse de golpe en agua fría al lanzarse a la piscina o al mar, ya que, al estar toda la superficie corporal en contacto con el frío, se produciría una reacción generalizada (anafilaxia), o la muerte por ahogo. Se suele recomendar evitar la ingesta de bebidas frías, cubitos de hielo o helados, que podrían causar un edema de glotis, aunque este hecho suele ser muy poco frecuente. Asimismo, debe advertirse antes de proceder a una intervención quirúrgica, ya que pueden requerir la disminución de la temperatura corporal. En determinados pacientes este tipo de urticaria persiste únicamente durante unos meses; en un 50 % de los que la padecen, remite a los 5 años y no vuelven a padecerla; y a un pequeño porcentaje les acompaña toda la vida.
- **Urticaria colinérgica:** es la producida tras la elevación de la temperatura corporal, fundamentalmente debida al ejercicio físico, duchas calientes, sudor y a experimentar ciertas emociones; de forma característica desaparece en pocos minutos, al descender la temperatura corporal. Los habenos suelen pre-



Figura 4. Diagnóstico de la urticaria por frío, con el test del cubito de hielo. El hielo se aplica durante diez minutos sobre la piel (A) y al cabo de ese tiempo, en la zona donde se ha aplicado el cubito, aparece un habón (B)

sentarse en el tronco y el abdomen; el tamaño del habón es más pequeño que en el resto de urticarias y aparecen sobre un fondo rojizo. La urticaria colinérgica, cuando se instaura, suele durar muchos años o incluso toda la vida.

- **Urticaria por presión retardada:** en este caso, la lesión aparece a las 6 horas, en la zona donde se ha ejercido una presión. Suele consistir en habenos y, generalmente, hinchazón (angioedema). Es difícil identificar la causa, puesto que aparece cuando la presión que la originó inicialmente ha desaparecido. Algunas localizaciones típicas son el hombro, tras llevar una bolsa o cámara pesada; las manos, tras manejar herramientas, o las zonas de presión originadas por aparatos de gimnasia; en las plantas de los pies, si se ha permanecido mucho rato de pie; en las nalgas después de estar sentado durante un tiempo prolongado; en los dedos, tras cargar con las bolsas de la compra, etc. La urticaria por presión, en la mayoría de las ocasiones, no responde a los antihistamínicos, si bien suele responder al trata-

miento biológico. La urticaria por presión tiene una duración prolongada: según los datos de estudios de casos persiste entre 1 y 18 años, con una media de 8 años de duración.

- **Urticaria solar:** se desencadena tras exposiciones a la luz solar, normalmente a los 3 o 5 minutos, y solo en las zonas expuestas al sol. Desaparece a las 3 o 4 horas, y conforme avanza el verano, va desapareciendo.

■ ¿CÓMO SE DIAGNOSTICAN LAS URTICARIAS INDUCIBLES?

Existen pruebas específicas para cada tipo de urticaria inducible que reproducen las lesiones con el estímulo (tabla 1). En el caso del dermografismo, se presiona la piel con un elemento romo; en el caso de la urticaria por frío o calor, se aplica la temperatura adecuada; en la urticaria por presión retardada, se cuelga un peso en el brazo o la pierna, etc. Estas pruebas tienen la particularidad de que el especialista al realizarlas, no solo confirma el diagnóstico, sino que también puede comprobar la eficacia del tratamiento y evaluar la gravedad y la evolución de la urticaria.

■ ¿CÓMO SE TRATAN LAS URTICARIAS INDUCIBLES?

El único tratamiento que existe para estas urticarias son los antihistamínicos,: en ocasiones requieren altas dosis, a pesar de lo cual a veces no se logran controlar. La urticaria por presión retardada suele requerir corticoides. Se han realizado dos ensayos clínicos con un medicamento biológico, el omalizumab, un anticuerpo indicado para la urticaria crónica espontánea, con una respuesta satisfactoria pero no tan efectiva como en la urticaria crónica.

■ ¿EN QUÉ CONSISTE LA URTICARIA VASCULITIS?

A diferencia del resto de urticarias de las que hemos hablado, la urticaria vasculitis cursa con habones que producen menos picor: más bien son dolorosos, tienen una duración de varios días, no desaparecen cuando se presionan y pueden dejar una pequeña señal residual púrpura tras desaparecer. No mejora con antihistamínicos. Cuando se sospecha este tipo de urticaria se debe realizar una biopsia, donde se objetiva una afectación inflamatoria de los vasos sanguíneos de la piel deno-

Tabla 1. Pruebas para diagnosticar las urticarias inducibles

Tipo de urticaria	Prueba diagnóstica
Dermografismo	Rascar la piel de forma lineal con objeto romo. Puede hacerse también con un dispositivo específico llamado dermografómetro.
Colinérgica	Ejercicio en tapiz rodante o bicicleta estática hasta empezar a sudar y a partir de entonces seguir 15 minutos hasta que aparezcan las lesiones.
Urticaria por presión	Suspendiendo durante 15 minutos en el hombro, muslo o brazo dos pesos colgados de una cinta de 3 cm de anchura con 7 kg de peso total.
Urticaria por frío	Aplicar en la superficie anterior del brazo un cubito de hielo envuelto en parafina durante 3 a 5 minutos. Se considera positiva si aparece una lesión eritematosa y palpable en la zona de aplicación. Existe también un dispositivo denominado TempTest® consistente en una barra de temperatura graduada.
Urticaria solar	Exponiendo la espalda a distintas fuentes de luz (UVB, UVA y luz visible) para determinar el espectro responsable; solo en raras ocasiones se debe a luz infrarroja. Si es posible, es conveniente determinar la dosis urticarial mínima (MUD).
Urticaria acuagénica	Aplicando compresa mojada a 35-37°C
Calor	Vaso con agua a 45°C o cilindro a 55°C. Puede emplearse también el TempTest® a 45°C.
Vibración	Se emplea un agitador de laboratorio. Apoyar la cara volar del antebrazo sobre el agitador a 1.000 rpm.

minada *vasculitis leucocitoclástica*. Para descartar la presencia de vasculitis en otros órganos se requiere una analítica más amplia.

■ ¿EN QUÉ CONSISTE EL ANGIOEDEMA?

Como se ha descrito al inicio, el angioedema consiste en una hinchazón de zonas laxas de la piel como labios, párpados, escroto, etc. Esta hinchazón puede ser tan intensa que produzca una deformación completa de la cara. Con menor frecuencia, pueden inflamarse

la lengua o la glotis. En este caso, aparece dificultad en la respiración que requiere atención inmediata en un servicio de Urgencias. El angioedema puede localizarse, también, en cualquier otra parte de la piel. El angioedema puede acompañar la urticaria, o bien aparecer de forma aislada. A continuación, se explican las características del angioedema aislado sin habones. Este suele ser menos pruriginoso que la urticaria y puede estar precedido de una sensación de acoramiento en la zona donde va a aparecer.

■ ¿POR QUÉ SE PRODUCE EL ANGIOEDEMA?

El angioedema se produce porque se liberan una serie de mediadores que inducen la vasodilatación de los vasos y la salida de plasma al tejido extravascular, igual que en la urticaria, pero en este caso, como se comentó anteriormente, el plasma se acumula en zonas más profundas de la piel y por eso los bordes de la hinchazón son menos nítidos. En el caso del angioedema, dependiendo del mediador que se haya liberado, se puede clasificar en angioedema "histaminérgico" (figura 5), cuando el mediador responsable es la histamina, y se caracteriza por ser más rojo y responder al tratamiento con antihistamínicos y corticoides; y el angioedema "no histaminérgico", que en la mayoría de los casos se debe a la liberación de otra molécula mediadora llamada bradicinina. La lesión es más pálida y no responde al tratamiento con antihistamínicos o corticoides.

■ ¿CUÁNTOS TIPOS DE ANGIOEDEMA EXISTEN?

Podemos clasificarlos en angioedema adquirido y angioedema hereditario. El angioedema adquirido aparece de forma espontánea a lo largo de la vida; el hereditario viene condicionado por una mutación genética y suele aparecer desde etapas tempranas de la vida. Este último se explicará más adelante.

El angioedema adquirido, tanto el "histaminérgico" como el "no histaminérgico", puede ser inducido por fármacos. Los fármacos que inducen angioedema con más frecuencia en el angioedema "no histaminérgico" son los pertenecientes al grupo conocido como inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA), que se emplean para tratar la hipertensión arterial. Tienen la particularidad de que, a diferencia de las reacciones habituales alérgicas a fármacos, puede aparecer al cabo de un tiempo, incluso años, de estar tomando el medicamento. En el caso del angioedema histaminérgico, los fármacos inductores más frecuentes son los antiin-



Figura 5. Angioedema labial en paciente con angioedema histaminérgico

flamatorios no esteroideos (AINE), que son fármacos del grupo de la aspirina. En este caso, aparecen a los minutos u horas de tomarlo.

El angioedema histaminérgico adquirido, no relacionado con fármacos, aparece de forma espontánea con una periodicidad variable. Responde al tratamiento en Urgencias con antihistamínicos, corticoides o, si es muy intenso, se le puede tratar con adrenalina.

Finalmente, aparece también como una enfermedad "rara" un tipo de angioedema adquirido que no está mediado por histamina sino por bradicinina, y que se produce de forma secundaria enfermedades que consumen una enzima que inhibe la producción de bradicinina.

■ ¿CÓMO SE TRATA EL ANGIOEDEMA INDUCIDO POR FÁRMACOS O EL ADQUIRIDO?

En el caso de los fármacos, el angioedema desaparece al dejar de tomar el medicamento, si bien en el caso de los IECA puede tardar un tiempo prolongado en desaparecer.

El angioedema adquirido histaminérgico responde al tratamiento continuado con antihistamínicos y, si no es suficiente, el biológico omalizumab, que evitan la aparición de angioedema, aunque, como en el caso de la urticaria, ninguno de los dos lo curan. El angioedema desaparecerá, también, de forma espontánea y desafortunadamente no tenemos pruebas, todavía, que nos orienten sobre cuándo lo hará.

El angioedema adquirido no histaminérgico, que se produce como consecuencia de la falta de control de la bradicinina por una enfermedad como el lupus eritematoso y otras, mejora o desaparece al tratar la enfermedad de base que lo ha producido.



Figura 6. Angioedema hereditario, que afecta de forma importante a una mano

■ ¿QUÉ ES EL ANGIOEDEMA HEREDITARIO?

Es una afectación genética poco frecuente; se manifiesta en uno de cada 10.000 o 50.000 individuos. El tipo más frecuente se origina por un defecto genético en el cromosoma 11, que provoca una deficiencia o mal funcionamiento de una proteína llamada inhibidor de C1-esterasa, que forma parte de un grupo de moléculas conocido como el *sistema del complemento*. Esta proteína controla, entre otras cosas, la síntesis y la liberación de la bradicinina, potente mediador de la inflamación.

Este defecto trae como consecuencia que se produzcan episodios graves de hinchazón de 2 a 5 días de duración, que puede afectar tanto a la piel de la cara, cuello, labios, párpados, brazos y piernas, así como a tejidos mucosos como garganta, lengua o glotis, produciendo cuadros de dificultad respiratoria e incapacidad para tragar (figura 6). Si no se tratan, pueden provocar la muerte por asfixia. También puede afectarse la mucosa del intestino, lo que produce cuadros de intenso dolor abdominal que a menudo se confunden con apendicitis u otros cuadros abdominales agudos. Este es uno de los casos claros de angioedema "no histaminérgico" y no responde al tratamiento con anti-histamínicos, corticoides o adrenalina. Los síntomas suelen aparecer en la infancia; los episodios ocurren de forma espontánea.

Al tratarse de una enfermedad de origen genético, suele haber antecedentes en la familia. En algún caso la mutación se presenta por primera vez en un individuo (mutación *de novo*) y, en tal caso, carece de antecedentes familiares.

Existen otros cuadros de angioedema hereditario "no histaminérgico" que cursan con síntomas simila-

res, y responden al mismo tratamiento, pero que no se deben a alteraciones genéticas de proteínas del sistema del complemento. Estos son más difíciles de diagnosticar.

De estos, hasta ahora se han descrito seis alteraciones genéticas responsables, algunas descritas recientemente. El primero se debe una alteración del gen que codifica al factor XII de la coagulación, especialmente prevalente en España. Los otros cinco son genes que codifican otras proteínas como el plasminógeno, la angiopoyetina, el cininógeno, la mioferlina y el HS3ST6. Además, existe todavía un gran grupo de angioedemas hereditarios en los que no se ha descubierto el gen alterado, y que siguen en estudio. Los patrones de estos angioedemas son similares entre sí y parecen responder a los mismos tratamientos que el angioedema por defecto de proteínas del complemento.

■ ¿QUÉ DESENCADENA UNA CRISIS DE ANGIOEDEMA HEREDITARIO?

Hay algunas circunstancias que pueden desencadenar una crisis de angioedema, como son los traumatismos, las infecciones, las intervenciones quirúrgicas, las extracciones dentarias, el descanso nocturno deficiente o el estrés. El angioedema hereditario puede empeorar por factores hormonales, como los estrógenos (es el caso de los anticonceptivos orales), o por fármacos administrados para aliviar las molestias de la menopausia. En estos pacientes están contraindicados los antihipertensivos del grupo de IECA.

■ ¿ES FÁCIL DE DIAGNOSTICAR EL ANGIOEDEMA HEREDITARIO?

Dada la particularidad y poca frecuencia de estas enfermedades, no es extraño que se demore el diagnóstico en estos pacientes, sobre todo si su manifestación consiste predominantemente en un intenso dolor abdominal, que puede acompañarse de náuseas, vómitos y diarrea. El subtipo más frecuente, angioedema hereditario de tipo I y II, se debe a unos niveles bajos de una enzima, el C1 inhibidor, o al fallo en su estructura, por lo que no funciona correctamente. Estos se diagnostican midiendo la concentración en sangre y la función de las proteínas implicadas en el angioedema, así como algunos factores del complemento.

Además, se puede confirmar mediante el estudio genético que demuestra la mutación correspondiente.

En los otros angioedemas hereditarios, no asociados al complemento, no hay pruebas específicas de

laboratorio que ayuden al diagnóstico, excepto el estudio genético (y no en todos los casos). El diagnóstico es clínico, de síntomas similares, y la presencia de la misma enfermedad en familiares lo facilita.

■ ¿EXISTE TRATAMIENTO PARA ESTA ENFERMEDAD?

Gracias a las contribuciones de varios equipos de profesionales, el panorama de esta enfermedad ha cambiado drásticamente. De correr peligro vital con crisis de angioedema graves e imprevisibles, se ha pasado a poderse controlar, y mejorar enormemente la calidad de vida de los pacientes.

En un inicio, la única forma de tratar una crisis aguda del angioedema hereditario era la administración por vía endovenosa de enzima C1 inhibidor, proteína extraída de plasma humano o fabricada sintéticamente. A raíz de varios descubrimientos, se han ido obteniendo otros fármacos que bloquean los receptores de la bradicinina (icatibant) o sus precursores, para el tratamiento de las crisis, algunos con la ventaja de que se aplican mediante inyección subcutánea. Muchos pacientes aprenden a autoadministrarse los fármacos, tanto por vía endovenosa como por vía subcutánea (más fácil), con lo que ganan ampliamente en independencia, evi-

tando así tener que acudir a las Urgencias de los centros de salud o de los hospitales. Actualmente se están llevando a cabo estudios de nuevos fármacos que se podrán administrar por vía oral.

Si las crisis son frecuentes e importantes, existen varias estrategias para prevenirlas, como, por ejemplo, administrar dosis bajas de andrógenos atenuados orales, el mismo C1 inhibidor intravenoso o subcutáneo 2 o 3 veces por semana, o bien moléculas que inhiben la producción de bradicinina, como el fármaco biológico lanadelumab. Este se administra por vía subcutánea de forma quincenal y bloquea la calicreína, que es una de las proteínas que activa la bradicinina.

■ BIBLIOGRAFÍA

- AEDAF (ASOCIACIÓN ESPAÑOLA DE ÁNGOEDEMA FAMILIAR). <https://angioedema-aedaf.haei.org>. (Fecha de consulta: 5 de junio de 2020.)
- CABALLERO MOLINA, T., C. MARCOS BRAVO, M. PIÑERO SAAVEDRA, y A. SALA CUNILL. «Angioedema». En I. J. Dávila, I. Jáuregui, J. M. Olaguibel y J. M. Zubeldia, eds. *Tratado de Alergología*. 2.^a ed., t. III. Madrid: Ergon, 2015, 700-787.
- FERRER PUGA, M., B. VELEIRO PÉREZ, I. JÁUREGUI PRESA, y A. DASCHNER. «Urticaria». En I. J. Dávila, I. Jáuregui, J. M. Olaguibel y J. M. Zubeldia, eds. *Tratado de Alergología*. 2.^a ed., t. III. Madrid: Ergon, 2015, 751-767.

CAPÍTULO 17

El eccema

Dr. José Luis García Abujeta

Médico especialista en Alergología. Médico adjunto de la Sección de Alergología del Hospital Marina Baixa, Villajoyosa, Alicante

RESUMEN

- El eccema es una reacción inflamatoria con lesiones vesiculares, engrosamiento y descamación de la piel.
- Los eccemas de causa alérgica son las dermatitis atópica y la dermatitis de contacto. Los alérgenos penetran a través de alteraciones de la piel en su interior, y desencadenan una reacción en las horas o los días siguientes a su exposición.
- Las dermatitis de contacto irritativas son frecuentes y pueden coincidir con las alérgicas.
- Las sustancias que causan con mayor frecuencia dermatitis alérgica de contacto son: metales, perfumes, conservantes, tintes capilares, colorantes, medicamentos tópicos, metacrilatos, pegamentos y plantas.
- Se diagnostican mediante pruebas epicutáneas: las sustancias sospechosas se aplican en la piel y se observa la reacción que se produce en la zona en los días siguientes, para valorar la intensidad de la reacción y su relevancia.
- En el control de estas dermatitis es muy importante evitar aquellas sustancias responsables de la reacción. El tratamiento incluye medidas de cuidado de la piel y el tratamiento sintomático (corticoides locales, antihistamínicos orales).

■ ¿QUÉ ES EL ECCEMA?

Es un cuadro clínico en el que se produce una inflamación de la piel caracterizada habitualmente por la presentación de eritema, edema y vesículas en una zona localizada del cuerpo o en ocasiones con lesiones más extendidas. La piel parece hervir, significado etimológico de la palabra eccema, que procede del griego y cuyo significado es "ebullición". Posteriormente, las vesículas se pueden romper y dejar fluir un contenido pegajoso que llegará a formar costras al secarse. Esta evolución suele durar varios días y es conocida como la forma aguda del eccema.

En la forma subaguda las lesiones tienen una mayor duración temporal. La piel se presenta enrojecida y brillante, lustrosa (como barnizada), y se inicia una tendencia a la descamación, con pérdida de las diferentes capas de la piel.

En la forma crónica en las zonas afectadas se aumenta la descamación (placas secas de piel), con liquenificación (piel engrosada y seca), fisuración (grietas) de la piel, excoriación y alteraciones de la pigmentación cutánea (zonas de la piel más claras u oscuras de lo habitual).

Se suele acompañar de prurito que puede ser más o menos intenso, aunque en ocasiones aparecen sensaciones de calor y escozor, sobre todo en la fase aguda.

Los eccemas considerados de origen alérgicos son la dermatitis atópica y la dermatitis de contacto. Otros eccemas no alérgicos son el eccema numular, la dermatitis seborreica y el eccema microbiano, que en ocasiones plantean dudas de diagnóstico con las dermatitis alérgicas.

■ ¿QUÉ ES LA DERMATITIS DE CONTACTO?

Es una reacción inflamatoria producida por agentes externos que contactan con la piel, habitualmente por contacto directo, aunque también se puede desencadenar por contactos indirectos. Suele clasificarse en dermatitis de contacto alérgica y dermatitis irritativa, aunque en ocasiones pueden coincidir ambos mecanismos.

Ya en papiros del Antiguo Egipto se han encontrado referencias de esta enfermedad, así como en textos del imperio Chino. Posteriormente se han descrito en la historia casos en relación con el uso de remedios naturales a base de plantas medicinales. La dermatitis de contacto ocupacional, asociada a diferentes sustancias y herramientas utilizadas para ello, es un subtipo importante de esta patología. Así, en el siglo XVI Paracelso describió una dermatitis en los trabajadores del metal.

Este tipo de dermatitis afecta principalmente a las manos, a una o a ambas. Es más frecuente que afecte a la mano dominante (la que solemos utilizar para coger cosas y escribir), aunque en algunas ocasiones afecta a la otra mano, como por ejemplo en la dermatitis relacionada con la acción de picar ajos, en la que afectan a los tres primeros dedos (que sostienen el ajo) de la mano que no se utiliza habitualmente.

La mano puede afectarse de forma generalizada o en zonas concretas como el dorso, la palma, la muñeca, los dedos o en las zonas interdigitales.

Otras zonas del cuerpo que se suelen ver afectadas son la cara (dermatitis asociada a cosméticos, monturas de gafas) (figura 1), el cuello (perfumes), el cuero cabelludo (tintes del cabello), el ombligo (hebillas de cinturones y botones de pantalones metálicos) o los pies (calzado).

El aumento de la permeabilidad de la piel es el factor predisponente más importante para el desarrollo de esta patología; se debe a la alteración de la capa córnea y funciona como una barrera para evitar la penetración de las sustancias externas. La barrera cutánea se ve afectada por: sustancias irritantes (desinfectantes, ácidos, álcalis), exceso de humedad (lavados muy frecuentes), sudoración excesiva, heridas que alteran la barrera cutánea, y otras dermatitis, lo que facilita la entrada de sustancias sensibilizantes capaces de producir alergia en el paciente.



Figura 1. Dermatitis alérgica de contacto por montura de gafas

■ ¿CON QUÉ FRECUENCIA Y A QUIÉN AFECTA LA DERMATITIS DE CONTACTO?

La dermatitis alérgica de contacto aparece según diferentes estudios en un 16-28 % de los adultos y en un 13-23 % de los niños en la población general. En los trabajadores se estima que es una de las causas más frecuentes de afectación, con una incidencia estimada entre 11-86 casos por cada 100.000 trabajadores y por año.

A diferencia de otras enfermedades alérgicas, la dermatitis alérgica de contacto afecta con más frecuencia a pacientes de edad más avanzada (61,4 % en pacientes de más de 40 años según el estudio Alergológica 2015 realizado en España).

La dermatitis de contacto afecta más a las mujeres cuando se asocia a una mayor exposición desde la infancia a sustancias u objetos de uso externo (bisutería, —que incluye pendientes—, cosméticos y perfumes), así como a sustancias utilizadas por motivos culturales y profesionales (peluquería, enfermería, personal de limpieza). En los casos cuyo origen es ocupacional se observa una mayor frecuencia de hombres afectados, siendo algunas profesiones, como la construcción (por contacto con cementos) o la industria metalúrgica, de mayor riesgo.

La afectación de la dermatitis alérgica de contacto es menor durante la infancia debido a que la piel es menos reactiva y su exposición a los agentes externos es menor. A partir de los 10 años, se produce un incremento de casos debido al uso de ropa, calzado, cosméticos, perfumes y tatuajes temporales. En la tercera edad esta patología disminuye, posiblemente debido al descenso de la respuesta inmunológica y a una menor actividad ocupacional.

■ ¿CUÁLES SON LAS MANIFESTACIONES CLÍNICAS DE LA DERMATITIS DE CONTACTO?

La forma más habitual de desarrollo de una dermatitis de contacto es la exposición directa sobre la piel de la sustancia alergenizante, que produce una reacción inflamatoria en la zona afectada y que, en ocasiones, puede sobrepasar esa zona inicial al extenderse la lesión. Asimismo y de forma simultánea y ocasional, aparecen lesiones en zonas donde anteriormente ya se había producido una reacción frente a la misma sustancia, a modo de recuerdo (memoria) que la piel guarda de ello. Habitualmente, las lesiones no aparecen de forma inmediata tras el contacto, sino que transcurren varias horas y, con frecuencia, varios días hasta que se advierten los primeros síntomas.

Es difícil distinguir una dermatitis de contacto irritativa de una de tipo alérgico, ya que en muchas ocasiones, las sustancias que desencadenan estas reacciones lo hacen a través de ambos mecanismos. Algunos de los datos clínicos que permiten orientar acerca de la causa de un fenómeno irritativo son: que la reacción se limite a la zona de contacto, que aparezca de forma más rápida, o que se acompañe de escozor, quemazón, e incluso de dolor, más que de picor.

En determinadas ocasiones se producen reacciones cutáneas generalizadas relacionadas con las comidas que contienen la sustancia a la que un individuo es alérgico o asociadas a medicamentos administrados por vía oral o inyectados. En estos casos el paciente se habría vuelto alérgico previamente por contacto con ellos y al tener una exposición sistémica se produciría una reacción más extensa en todo o gran parte del cuerpo.

En ocasiones el eccema no se relaciona directamente por el contacto directo con la sustancia que lo causa. Puede ser debido a que con las manos, y sin darnos cuenta de ello, nos tocamos accidentalmente otras zonas del cuerpo (cara, cuello, zona genital) y es justamente en estas zonas donde se produce la reacción. La dermatitis connubial o parental se produce cuando la fuente de exposición es por el contacto con la pareja o hijos que han estado en contacto con la sustancia a la

que el individuo es alérgico y por la proximidad inducen la reacción alérgica. Es frecuente que esté asociado con uso de perfumes, tratamientos cutáneos, cosméticos, tintes capilares...

■ ¿QUÉ OTRAS VARIANTES DE DERMATITIS ALÉRGICAS DE CONTACTO EXISTEN?

La llamada dermatitis aerotransportada se produce por las partículas volátiles, como pinturas, serrines de cortar maderas y esprays, que están en el ambiente y se depositan en las partes descubiertas de la piel, como cara, manos y antebrazos.

La fotodermatitis es otra variante en donde, además del contacto de la sustancia alérgica con la piel, precisa para desencadenarse una exposición a la luz solar que lo estimule. Es frecuente asociarla al hecho de tocar algunas plantas, cremas con filtros solares y algunos medicamentos, especialmente los antiinflamatorios (v. capítulo 19).

A veces, un paciente alérgico puede desarrollar una dermatitis por una sustancia con la que nunca antes había tenido contacto; esto se puede explicar porque esta sustancia contiene una estructura química similar a la sustancia a la que el paciente ya era alérgico; es lo que denominamos reactividad cruzada.

Las reacciones alérgicas de contacto en las mucosas son menos habituales que en la piel, ya que la saliva elimina sustancias en la cavidad bucal, haciendo que el tiempo de contacto sea menor y transitorio.

■ ¿CUÁL ES LA CAUSA MÁS FRECUENTE DE LAS DERMATITIS ALÉRGICAS DE CONTACTO?

Las sustancias que pueden provocar una dermatitis de contacto son innumerables. Se han conseguido estudiar unas 5.000 sustancias diferentes. Las más relevantes en la actualidad se relacionan con metales, perfumes, componentes de determinados cosméticos, conservantes, metacrilatos, tintes, colorantes, componentes de la goma, pegamentos y medicamentos.

El níquel es, con diferencia, la sustancia que más causa estas alergias de contacto, tanto en niños como en adultos, y afecta, principalmente, al sexo femenino debido al uso precoz de pendientes y bisutería, aunque en los últimos años esta cifra se ha incrementado en el hombre por las perforaciones corporales (*piercing*). Multitud de objetos, tijeras, llaves, herramientas, monedas, botones, cremalleras, cierres, etc., contienen níquel. La sudoración y el contacto estrecho con la piel facilitan la absorción y la aparición de lesiones.

Existe en Europa una ley en relación con el uso de este metal, que regula su concentración en los materiales a los que podamos estar expuestos por usos habituales como consumidores u ocupacionales en diferentes industrias (Directiva 94/27/CE). Curiosamente el níquel forma parte de la composición de las monedas de 1 y 2 euros, aunque para que se produzca una reacción debería darse un contacto prolongado, o favorecido por la fricción y la sudoración que puedan liberar el metal.

En algunas prótesis ortopédicas existen aleaciones (mezclas de metales) que pueden contener níquel, además de otros metales (cromo, cobalto, titanio, etc.). Las concentraciones de níquel que se desprenden son mínimas, por lo que tan solo personas muy sensibles pueden desarrollar una reacción.

■ ¿QUÉ OTROS METALES PUEDEN PRODUCIR DERMATITIS DE CONTACTO?

El cobalto es otro metal de relativa importancia como causante de dermatitis de contacto. Suele ir con mucha frecuencia asociado al níquel en las aleaciones. También se utiliza como pigmento azulado ("azul cobalto") en la fabricación de porcelana y cerámicas.

El cromo es un metal muy ubicuo y una causa importante de dermatitis de contacto asociado con el trabajo en la construcción y en especial con el manejo de cemento que contiene cromo como impureza. Desde hace años se vienen comercializando cementos que se anuncia que no contienen cromo, aunque en realidad a estos se les añade una sustancia que lo bloquea y disminuye la exposición de la piel al cromo. También se relaciona con ropas y materiales de cuero donde se utiliza el cromo en el curtido de la piel. Afectaría a los que trabajan en la industria del cuero y a los usuarios en relación con llevar calzado, guantes, correas de relojes u otros materiales de cuero.

El mercurio es otro metal importante asociado a las dermatitis de contacto. Fue el primero que se estudió en las pruebas de parches en 1896. Se ha relacionado con el uso de termómetros y de otros derivados utilizados para limpiar heridas, como la mercromina o el timerosal. Desde que se ha prohibido su uso como tal y sus derivados en Europa han desaparecido las reacciones que aparecían con ellos.

Existe gran controversia sobre el oro y su potencial para producir reacciones alérgicas. Se valora que tiene un bajo potencial de causarlas, pero en las aleaciones que lo incluyen pueden existir otros metales como el níquel y el cobalto, que, a elevadas concentraciones no autorizadas, pueden producir reacciones y considerarse, equivocadamente, que la causa de estas sea el oro (de baja graduación).

■ ¿CUÁL ES LA IMPORTANCIA DE LOS COMPONENTES DE LOS COSMÉTICOS EN LA DERMATITIS DE CONTACTO?

Los cosméticos son compuestos utilizados sobre la superficie corporal y el cuero cabelludo cuyo objetivo es limpiar, embellecer, aumentar el atractivo o modificar la apariencia. Entre sus componentes principales se incluyen: perfumes, conservantes, colorantes y muchas otras sustancias. En ocasiones, en las etiquetas de estos productos pueden llegar a aparecer más de veinte componentes lo que dificulta muchas veces saber, cuando se produce una reacción alérgica por su uso, cuál o cuáles fueron los causantes de estas. Las reacciones más frecuentes a los cosméticos suelen ser debidas a irritaciones tras su uso. Así, en un estudio en Reino Unido se llegó a la conclusión de que hasta el 23 % de mujeres y un 13,8 % de los hombres habían tenido en algún momento de su vida algún tipo de reacción adversa frente a los cosméticos.

La causa más frecuente de dermatitis de contacto alérgica a los cosméticos son los componentes de los perfumes que les otorgan su olor característico. Antiguamente, los perfumes se obtenían de extractos de plantas, aunque actualmente la mayoría son de origen sintético. Se considera que existen unos tres mil componentes de perfumes potencialmente alergénicos, de los cuales, 26 están regulados en Europa en el etiquetado y deben declararse si aparecen en cosméticos, perfumes u otros productos que los contengan (EU Cosmetic Regulation 1223/2009, Anexo III). Para estas sustancias se dispone de pruebas que permiten, individualmente, al estudiarlas, evitarlas tras la revisión de las etiquetas.

■ ¿CUÁL ES LA RELACIÓN ENTRE LOS CONSERVANTES Y LAS DERMATITIS DE CONTACTO?

Los conservantes son sustancias químicas que se añaden a los cosméticos y otros productos y cuya finalidad es inhibir el crecimiento de microorganismos o retrasar la degradación química del producto. Pueden utilizarse por separado o en combinación con otros.

Los conservantes más importantes implicados en el desarrollo de una dermatitis de contacto son:

- El formaldehído: uno de los primeros conservantes empleados. Posteriormente se elaboraron sustancias afines que lo liberan y se utilizan para la desinfección de los materiales.
- Los parabenos: otros de los conservantes clásicos. El primer caso de dermatitis alérgica de contacto por

parabenos se describió en 1940. Existen diferentes compuestos que pueden emplearse frecuentemente por separado o combinados en cosméticos y otros productos, incluidos los alimentos. Se consideran una causa poco frecuente de producir reacciones alérgicas, pero se han relacionado con otras patologías como causantes de cáncer y esterilidad. Sin embargo, no existen estudios que lo demuestren claramente. Por este motivo su uso ha disminuido en la actualidad y se valora sustituirlos por otros conservantes más novedosos.

- Las isotiazolinonas: actualmente una de las principales causas de dermatitis de contacto, eran anteriormente conocidas como Kathon CG. Son conservantes que se empezaron a utilizar en la década de 1990 con una asociación de dos de ellas (metilclooisotiazolinona y metilisotiazolinona). En los años posteriores se comprobó que su uso en la industria y entre los usuarios de productos cosméticos, de higiene personal y del hogar era causa frecuente de alergias. Su uso se reguló en Europa, de modo que, a concentraciones más bajas, se produjo una disminución de los casos de dermatitis relacionados con su uso. Años después se empezó a usar la metilisotiazolinona por separado, lo que desencadenó un aumento muy importante de casos de alergia (UE 2017/1224). Asimismo, se han empleado como conservantes en pinturas al agua, lo que ha originado, además de problemas cutáneos, también problemas respiratorios (figura 2).
- El Euxyl K 400 es la asociación de dos sustancias, una de las cuales, el metildibromoglutaronitrilo (MDBGN), posee una alta capacidad alergénica. En Europa, desde hace unos años, está prohibida su utilización en productos cosméticos.

■ ¿QUÉ OTRAS SUSTANCIAS SON IMPORTANTES PARA EL DESARROLLO DE UNA DERMATITIS DE CONTACTO?

- Parafenilendiamina (PPD): es una sustancia química sintética empleada principalmente en los tintes oscuros para el cabello y en prendas de vestir. En relación con su uso para la elaboración de tintes, suele afectar principalmente a la frente y los párpados, y a veces la nuca. Hay que desconfiar de los tintes naturales, ya que en ocasiones añaden fraudulentamente esta sustancia, como ocurre con la henna. La henna natural es de color rojizo y no negro. Las reacciones graves y persistentes tras su uso en los tatuajes temporales (figura 3) que contienen PPD (no autorizada para el uso directo en



Figura 2. Dermatitis de contacto por uso de pinturas al agua (isotiazolinonas)

la piel), se han incrementado en los últimos años especialmente entre la gente joven.

- Goma natural: además del látex, llevan otra serie de sustancias químicas que pueden producir dermatitis; se denominan acelerantes del caucho y le aportan resistencia y elasticidad. Su uso afecta a trabajadores de la industria del caucho y también a usuarios de productos de goma, especialmente a quienes llevan guantes (sanitarios, personal de limpieza...). La alergia se ve favorecida por la humedad de la piel o por dermatitis previas que facilitan la penetración de estas sustancias en las capas internas de la piel. Los componentes de la goma son los responsables de un alto porcentaje de las dermatitis de contacto alérgicas. También pueden aparecer con el uso de guantes sintéticos de vinilo o nitrilo.
- Medicamentos: los fármacos que se aplican sobre la piel (tópicos) como cremas, pomadas, ungüentos, lociones o que pueden entrar en contacto accidentalmente con ella, como los colirios, pue-



Figura 3. Dermatitis de contacto por tatuaje temporal ("henna negra")

den producir eccemas. Los más frecuentes son la neomicina (antibiótico), anestésicos locales, corticoides y antihistamínicos usados para picaduras de insectos.

- Plantas: son una causa poco frecuente de dermatitis, aunque los datos al respecto varían según los diferentes países europeos. Pueden producir reacciones por su manejo directo, al emplearse en medicina natural o para la elaboración de cosméticos. Destacan, como causa de dermatitis, las lactonas sesquiterpénicas que son sustancias presentes en algunas plantas llamadas compuestas (crisantemo, ambrosía, manzanilla, diente de león, dalia, lechuga, escarola, achicoria, endibia...). Otra causa menos frecuente en la actualidad es la primina que aparece en la primula (planta ornamental de interior) muy popular en Europa. El uso de primulas modificadas genéticamente ha hecho que estas reacciones prácticamente desaparezcan.
- Pegamentos y colas: diferentes componentes de estos productos, como las resinas epoxy (pega-

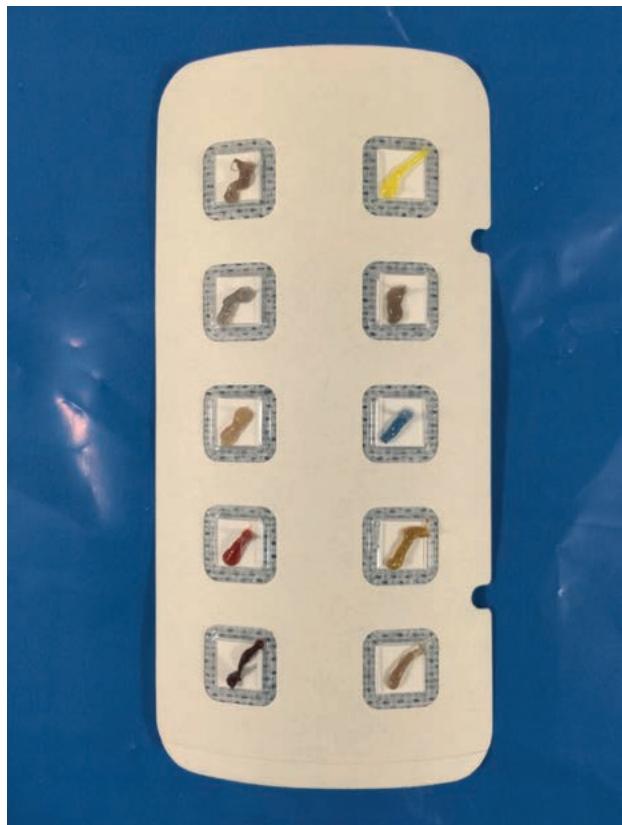


Figura 4. Pruebas de parches para colorantes textiles

mento de dos componentes), colofonia (cola blanca) o resina butilfenol formaldehído (pegamento empleado en el calzado y el cuero) suelen producir eccemas en trabajadores que los manipulan y en usuarios domésticos.

■ ¿QUÉ NUEVOS CONTACTANTES ESTÁN APARECIENDO?

- Metacrilatos y acrilatos: son sustancias químicas de uso muy habitual. Se ha registrado un incremento en reacciones con ellos en relación con su uso en uñas artificiales tanto en clientes como en esteticistas que los manejan. También se ven afectados trabajadores de prótesis dentales, médicos (especialmente traumatólogos que los usan con las prótesis), industria naval o espacial... Se han detectado también pacientes que utilizan dispositivos médicos para el control de los niveles de glucemia (azúcar en sangre) que usan diferentes metacrilatos en su composición.
- Colorantes (figura 4): derivados en gran parte de la PPD, son una causa emergente de dermatitis de



Figura 5. Pruebas epicutáneas

contacto. Pueden afectar a trabajadores de la industria textil, pinturas, cuero, alimentación y papel. Ocasionalmente, afectan a usuarios que usan prendas de vestir teñidas con alguno de estos colorantes. Se recomienda a los pacientes afectados el uso de prendas de vestir claras y de materiales naturales (algodón, lino), para evitar los sintéticos. No existe legislación que regule el uso de los colorantes ni se indica su presencia en el etiquetado.

■ ¿CÓMO SE DIAGNOSTICA UNA DERMATITIS DE CONTACTO ALÉRGICA?

En primer lugar, se hará una historia clínica detallada intentando encontrar pistas sobre los causantes en relación con el trabajo, las aficiones, medicación empleada u otros posibles desencadenantes, los sitios de afectación y la evolución de las lesiones en el tiempo y en diferentes localizaciones (v. infografía).

Las pruebas epicutáneas (figura 5), también denominadas pruebas del parche consisten en la aplicación de una pequeña cantidad de la sustancia sospechosa sobre la piel del paciente para comprobar el desarrollo de una reacción eccematoso.

En caso de sospecha de una dermatitis alérgica de contacto se realizarán pruebas con las sustancias que con mayor frecuencia producen alergia (batería estándar) y que varían según el país donde se realizan. Existen baterías más específicas en relación con el trabajo del paciente (peluquería, agricultura, calzado...) o medicamentos sospechosos (corticoides, antiinflamatorios, anestésicos locales, etc.).

Para su realización se diluyen las sustancias objeto de estudio a una baja concentración y en un medio idóneo (vehículo) que permita su distribución homogénea y una buena penetración en la piel. Se suele emplear la vaselina y, ocasionalmente, vehículos líquidos como agua, alcohol o aceite de oliva.

Los parches se suelen colocar en la parte superior de la espalda y ocasionalmente en los brazos. La oclusión del parche se mantendrá durante 48 horas. Se debe evitar que se mojen, así como la sudoración profusa, el rascado y la exposición solar. Al cabo de estas 48 horas se retiran y se comprobará si se ha producido alguna reacción, tras lo cual se dejará la piel sin cubrir otras 24-48 horas. Se volverá a revisar la piel, para comprobar si alguna sustancia ha producido una reacción cutánea de tipo eccematoso. En algunas ocasiones se presentan reacciones más allá de las 48 horas denominadas reacciones tardías.

Las positividades encontradas (figura 6) se valoran con cruces (de una a tres) según la intensidad de la reacción presentada.

La relevancia del resultado de las pruebas positivas será valorada por el médico, que determinará la importancia que tiene en el paciente según lo referido previamente en la historia clínica.

Las pruebas epicutáneas apenas dan complicaciones si se realizan correctamente, y siempre adaptándose a cada caso en particular.

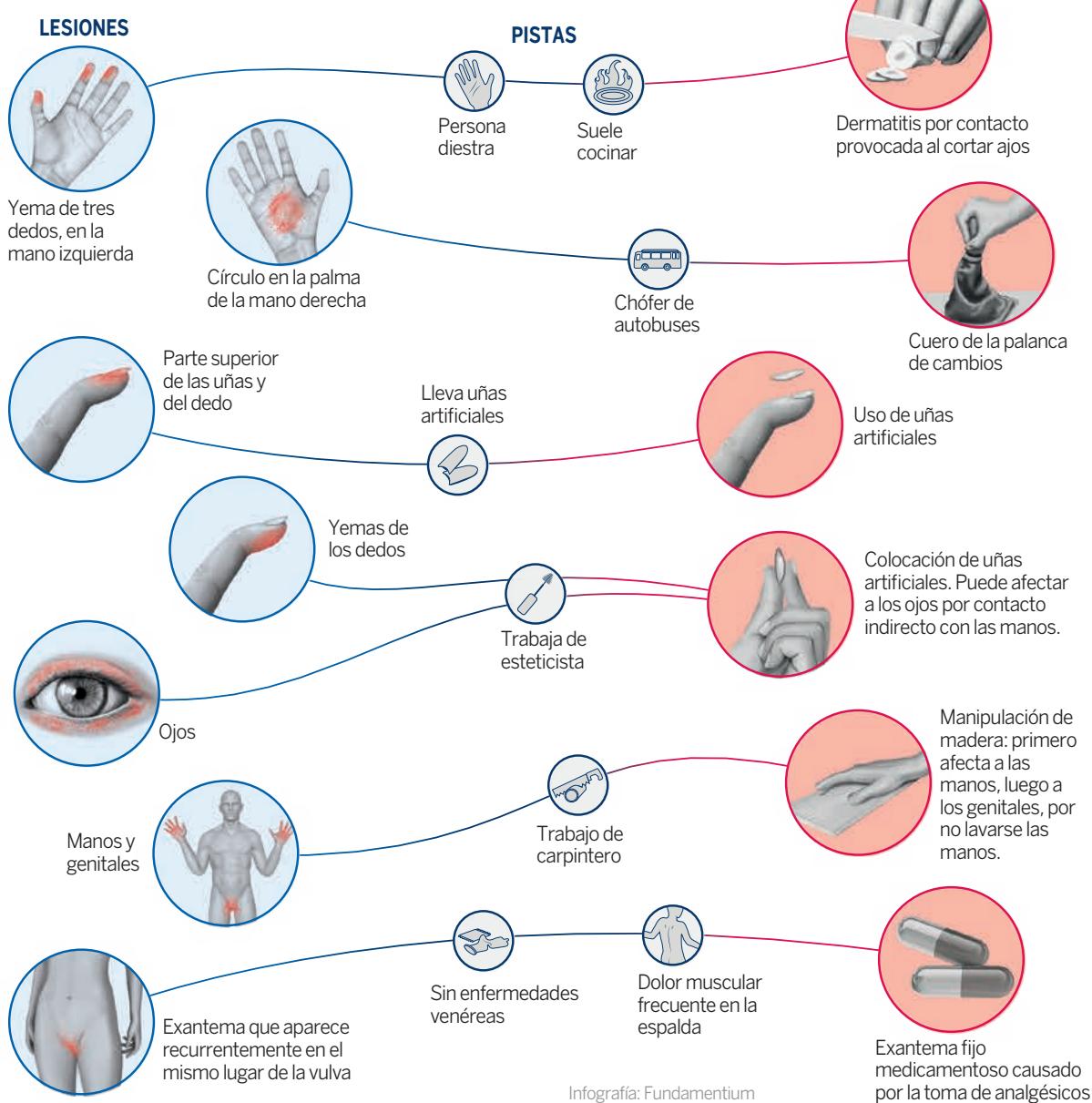
Existen productos químicos que detectan la presencia de metales (níquel, cobalto) en bisutería, herramientas u otros objetos sospechosos que lo puedan contener. En caso de detectarse trazas del metal se podría relacionar con el episodio estudiado o evitarlo en caso de sospecha.

Rastrear la dermatitis de contacto

Cuando se produce una dermatitis de contacto hay que realizar una tarea a veces casi detectivesca para, a partir de las lesiones, deducir qué las produce.



■ ALGUNOS EJEMPLOS



Infografía: Fundamentum



Figura 6. Pruebas epicutáneas: positividades en lecturas a las 96 horas

■ ¿CÓMO EVITAR LAS DERMATITIS DE CONTACTO?

Una vez que se ha realizado el estudio y se han detectado algunas pruebas positivas, se deberían evitar las sustancias implicadas. Se explicarán de forma verbal y por escrito el nombre de estas, así como aquellos otros nombres con los que pueden figurar en las etiquetas. También se advertirá de aquellas otras sustancias con las que están relacionadas por reactividad cruzada y que podrían causar nuevas reacciones al paciente.

Se informará de aquellos productos en los que es más habitual que estén presentes, así como productos alternativos en cosméticos y medicamentos que se precisase en un futuro. Para ello existen bases de datos y aplicaciones informáticas que detectan la presencia y/o ausencia de estas sustancias en los productos de uso habitual (Yuka, Goodguide, etc.).

Hay que valorar los componentes que figuran en las etiquetas, puesto que pueden variar en el tiempo, o la información suministrada tanto por escrito como por vía informática no ser correcta o no estar actualizada. Por ello deberá valorarse el etiquetado antes de comprar los productos.

■ ¿CUÁL ES EL TRATAMIENTO SINTOMÁTICO DE LA DERMATITIS DE CONTACTO?

En las formas agudas y subagudas de la dermatitis de contacto, cuando se produce una exudación intensa, son útiles los fomentos de sulfato de cobre, permanganato potásico o sulfato de zinc.

Para tratar la inflamación se emplean los corticoides tópicos, ajustando su potencia antiinflamatoria según las regiones anatómicas afectadas y la gravedad de los síntomas. Se administrarán una o dos veces al día, durante un tiempo, sin que se superen los 15 días, y se aplicará una pequeña cantidad que forme una capa fina y dando un pequeño masaje que favorezca su penetración en la piel. En las fases agudas se emplearán formulaciones de crema, gel y espuma; en las fases subagudas pomadas, y en los casos de intensa liquenificación (engrosamiento de la piel quedando una superficie áspera y seca) son útiles los ungüentos. En el cuero cabelludo se emplearán lociones. El uso prolongado de los tratamientos tópicos puede producir alteraciones cutáneas, como la atrofia de la piel.

El picor asociado al ecema puede ser en ocasiones muy intenso y molesto; para intentar controlarlo se emplean los antihistamínicos.

Si la dermatitis es muy grave, pueden estar indicados el uso de corticoides orales, y si se acompaña de complicaciones como una infección, antibióticos de uso topical.

En las formas crónicas graves, en ocasiones relacionadas con el trabajo, se han empleado fototerapia, inmunomoduladores e inmunosupresores.

■ BIBLIOGRAFÍA

- ECHECHIPA MADOZ, S., y J. L. GARCÍA ABUJETA. «Dermatitis de contacto». En SEAIC, ed. *Alergológica 2015. Factores epidemiológicos, clínicos y socioeconómicos de las enfermedades alérgicas en España en 2005*. Madrid: Editorial Luzán 5, 2006, 217-225.
- FOWLER J. F., y M. J. ZIRWAS. *Fisher's Contact dermatitis*. 7.^a ed. Heidelberg: Springer Berlín, 2019.
- GARCÉS SOTILLOS, M. M., P. IRIARTE SOTES, y N. LONGO ARESO. «Dermatitis de contacto. Generalidades». En I. J. Dávila, I. Jáuregui, J. M. Olaguibel y J. M. Zubeldia, eds. *Tratado de Alergología*. 2.^a ed., t. 2. Madrid: Ergon, 2016, 811-834.
- GASTAMINZA LASARTE, G. D., M. M. GARCÉS SOTILLOS, B. ROJAS HIJAZO, y F. BERROA RODRÍGUEZ. «Dermatitis de contacto. Principales grupos de contactantes». En I. J. Dávila, I. Jáuregui, J. M. Olaguibel y J. M. Zubeldia, eds. *Tratado de Alergología*. 2.^a ed., t. 2. Madrid: Ergon, 2016, 835-858.
- IRIARTE SOTES, P., M. A. GONZALO GARIJO, J. L. GARCÍA ABUJETA, y M. T. AUDICANA BERASATEGUI. «Dermatitis de contacto por medicamentos y/o preparados tópicos». En I. J. Dávila, I. Jáuregui, J. M. Olaguibel y J. M. Zubeldia, eds. *Tratado de Alergología*. 2.^a ed., t. 2. Madrid: Ergon, 2015, 859-888.
- JOHN S. M., J. DUSS JOHANSEN, T. RUSTEMEYER, P. ELSNER, y H. I. MAIBACH. *Kanerva's Occupational Dermatology*. 3rd ed. Heidelberg: Springer Berlin, 2020.

CAPÍTULO 18

La dermatitis atópica

Dr. Ramon Leonart Bellfill

Médico especialista en Alergología. Unidad de Alergología del Hospital Universitario de Bellvitge, L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona

Dra. Valeria Herrera-Lasso Regás

Médico especialista en Alergología. Unidad de Alergología del Hospital Universitario de Bellvitge, L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona

RESUMEN

- La dermatitis atópica (DA) es la forma más frecuente de eccema en niños aunque puede afectar a cualquier edad. Se caracteriza por un picor intenso, irritación cutánea, rascado y lesiones inflamatorias simétricas, de aspecto y localización variable según la edad y la intensidad.
- Se asocia, con frecuencia, a asma, rinitis y alergia alimentaria. La enfermedad cursa en brotes, pero la piel con DA pica y es seca incluso cuando no hay lesiones.
- Su incidencia ha aumentado en los últimos años y en su aparición intervienen factores tanto ambientales como constitucionales.
- El estudio precoz permitirá identificar en algunos casos una alergia alimentaria, entonces la exclusión del alimento implicado puede mejorar los síntomas.
- Los cuidados de la piel y la educación del paciente y sus familiares son básicos para obtener éxito en los resultados.
- El tratamiento farmacológico tópico incluye corticoides e inmunomoduladores (pimecrolimus y tacrolimus). El tratamiento con fármacos biológicos, como es el dupilumab, constituye la principal novedad terapéutica.

■ ¿QUÉ ES LA DERMATITIS ATÓPICA?

La dermatitis atópica (DA) es una enfermedad inflamatoria crónica de la piel, no contagiosa, que se caracteriza por lesiones eccematosas de distribución y morfología características, piel seca y picor intenso. La DA es benigna pero puede llegar a alterar la calidad de vida de una forma notoria. Los recursos personales, sociales, emocionales y financieros de los pacientes, de sus cuidadores y del sistema de salud se ven inmensamente afectados por la carga que supone esta enferme-

dad si no se trata adecuadamente. Actividades como el sueño, el trabajo y los estudios también se ven alterados.

El curso fluctuante de la enfermedad hace que períodos libres de síntomas vayan seguidos de exacerbaciones más o menos intensas de la enfermedad.

Se trata de una enfermedad bien definida por los síntomas clínicos, que se asocia hasta en un 80 % de los casos a enfermedades atópicas (asma bronquial y rinoconjuntivitis) y en la que intervienen tanto factores constitucionales, como una mayor sensibilidad inmunitaria y alteraciones genéticas, como multitud

de factores de exposición que ayudan a mantener y exacerbar los síntomas.

En algunos casos (no en todos) es posible demostrar la existencia de alergia a uno o varios alimentos, o a otros alérgenos (ácaros del polvo, epitelios de animales, etc.). Por otra parte, entre un 16 y un 25 % de las DA no están asociadas a enfermedades atópicas y tienen niveles bajos de IgE. En este caso hablaremos de síndrome de dermatitis/eccema atópico no alérgico (*nonallergic AEDS*).

■ ¿DESDE CUÁNDO SE CONOCE LA DERMATITIS ATÓPICA?

El emperador Octavio Augusto ya sufría dermatitis atópica (DA), según se describe en la crónica del historiador Suetonio; en ella se cuenta que Augusto tenía "mucho picor en la piel, rinitis estacional y opresión torácica". Las primeras descripciones médicas de DA no aparecen hasta el siglo XIX, al principio se utilizaron términos como neurodermitis difusa, prúrito-eccema constitucional, eccema endógeno o prurito diatésico de Besnier. El término atopía fue utilizado por primera vez por Coca en 1923 para describir un grupo de manifestaciones asociadas: dermatitis atópica, asma y rinitis. Sin embargo, no fue hasta 1980 que Hanifin y Rajka publicaron los criterios clínicos que nos permiten establecer el diagnóstico de DA tal y como se conocen hoy en día.

■ ¿A QUIÉN AFECTA LA DERMATITIS ATÓPICA?

La DA es un problema de salud con un aumento notable de la frecuencia en los últimos años que afecta del 10 al 20 % de los niños, principalmente en países con estilo de vida occidental. En adultos, la afectación se estima entre un 1 y un 3 %. La DA suele empezar en período de lactancia y mejora a partir de la adolescencia.

En un estudio realizado por la Sociedad de Alergología e Inmunología Clínica, Alergológica 2015, el 3,4 % de los pacientes que acudía por primera vez a la consulta del alergólogo lo hacían por padecer dermatitis atópica, con un predominio de los niños (63,9 %) sobre los adultos (36,1 %). Así pues, a medida que aumenta la edad, la incidencia de DA decrece notablemente.

■ ¿POR QUÉ AUMENTA LA PREVALENCIA DE LA DERMATITIS ATÓPICA?

El aumento de frecuencia de DA es paralelo al de las otras enfermedades atópicas. Se desconocen las cau-

sas del aumento en la prevalencia de la DA en la edad pediátrica aunque varios estudios orientan a posibles causas genéticas y factores medioambientales como los potenciales contribuyentes. La reducción de las infecciones en la infancia puede ser responsable de la desviación del sistema inmunitario hacia las respuestas de tipo alérgico. Algunos estudios han sugerido que las infecciones víricas o bacterianas tempranas podrían proteger frente al desarrollo de enfermedades atópicas. A esta hipótesis se la conoce como teoría de la higiene y viene respaldada por datos epidemiológicos que indican una reducción del riesgo de aparición de enfermedades alérgicas en los niños a medida que aumenta el número de hermanos, en los niños que pasan los primeros años de vida en granjas y cuando existen infecciones orofecales frecuentes que se consideran un indicador general de "mala higiene". Otras teorías defienden que la DA se debe a un defecto del sistema inmunitario que, secundariamente, afecta a la piel (teoría de dentro-para-afuera) o, por el contrario, que es el resultado de una afectación de la barrera cutánea (teoría de fuera-para-adentro) la que da lugar al cuadro clínico. Al mismo tiempo, también se ha postulado que la piel de los pacientes con DA se puede hacer vulnerable a la sensibilización por la exposición a la polución atmosférica. Sin duda, la patogenia de la enfermedad es multifactorial, y en ella influyen y se interrelacionan tanto la alteración de la barrera epidémica como del sistema inmunitario así como factores medioambientales.

■ LA DERMATITIS ATÓPICA ¿AFECTA SOLO A NIÑOS?

Las primeras manifestaciones de la DA suelen aparecer en la infancia. Un 60 % de los niños afectados la manifiesta en el primer año de vida y el 90 %, antes de los 5 años. Numerosos estudios sugieren que la DA afecta a ambos性es por igual. La mayor parte de los niños con DA presentan una enfermedad de transcurso leve (67 %) y el restante 33 %, una DA moderada o grave. En los estudios publicados en la década de 1980 se sugería que aproximadamente en el 84 % de los pacientes la enfermedad remitía durante la adolescencia. Sin embargo, estudios más recientes ofrecen resultados mucho menos alentadores, ya que, en el mejor de los casos, solo un tercio de los pacientes queda libre de lesiones durante la adolescencia. En lo que coinciden todos los estudios es en que existe una disminución de la gravedad de la enfermedad durante este período. No obstante, en muchos casos puede volver a manifestarse en la edad adulta. Factores que

predicen un curso de la enfermedad más persistente son el inicio precoz de la dermatitis, una mayor gravedad de la dermatitis, la asociación de la dermatitis a la alergia respiratoria, la mutación de una proteína de estructura de la barrera cutánea llamada filagrina y los antecedentes familiares de dermatitis atópica.

■ ¿CÓMO SE MANIFIESTA LA DERMATITIS ATÓPICA?

Las características clínicas esenciales de la DA son: piel seca, presencia de picor y lesiones eccematosas con una distribución típica, que cursan de forma crónica o en brotes, junto con los antecedentes de enfermedad atópica. Morfológicamente las lesiones se caracterizan por eritema (enrojecimiento), liquenificación (engrosamiento de la piel que queda con una superficie áspera y seca), formación de costras, exudación y excoriación (irritación por roce o rascado).

El prurito (picor) es la característica fundamental de la DA. Su intensidad es variable, suele empeorar por la noche y provoca rascado compulsivo, lo que deriva en liquenificación; los pacientes con dermatitis atópica presentan una disminución del umbral del picor. Los principales desencadenantes de este picor son: el calor, el sudor, el contacto con irritantes, la lana o los solventes lipídicos, el estrés emocional, las infecciones de vías respiratorias altas y algunos alimentos.

En las exacerbaciones de la dermatitis es frecuente que la afectación sea generalizada y simétrica, mientras que en las fases subaguda y crónica, las lesiones tienden a localizarse en zonas concretas, habitualmente accesibles al rascado.

No existe una única lesión cutánea. Las lesiones pueden variar en su forma según la fase de eczema (aguda, subaguda y crónica), y en su distribución, en función de la edad del paciente (fases de lactante, infantil y del adulto). También existen diferencias según la gravedad de la enfermedad, desde formas menores, como la pitiriasis alba (figura 1) o el ecema de manos, hasta una afectación generalizada en forma de *rash* eritrodérmico.

■ ¿DÓNDE SE LOCALIZA LA DERMATITIS ATÓPICA?

La distribución de la DA varía según la edad.

En el lactante suele comenzar con un enrojecimiento de las mejillas que evoluciona a pequeñas vesículas, que dan lugar a la formación de costras (figura 2). Estas lesiones pueden progresar hacia la frente, pabellones



Figura 1. Pitiriasis alba

auriculares, mentón, cuello y cuero cabelludo. Se respeta el triángulo nasolabial que destaca por su color blanco a diferencia del enrojecimiento difuso del resto del rostro. En el cuerpo, la parte anterior del tórax y las superficies extensoras de las extremidades resultan principalmente afectadas, mientras que los pliegues y la zona del pañal suelen estar libres de lesiones.

En niños y adultos se afectan fundamentalmente los pliegues de las superficies flexoras de brazos y piernas (figura 3). Otras localizaciones son: las muñecas, tobillos, cuello, pliegues de los glúteos y la cara, sobre todo las zonas cercanas a la boca y los párpados. En ocasiones, la afectación se mantiene en las zonas extensoras, característica de la fase del lactante, y se denomina ecema de patrón inverso. Este patrón clínico se considera una forma más persistente de la enfermedad y con peor pronóstico.

En el adulto el ecema crónico de manos puede ser la principal manifestación. Otras localizaciones frecuentes son los párpados y el cuello, donde se deben excluir otras causas de ecema como el de contacto.



Figura 2. Dermatitis atópica en fase del lactante

En los casos de larga evolución aparece liquenificación. En la DA grave la manifestación puede consistir en una eritrodermia (eritema y descamación de la piel) generalizada.

En ocasiones, el eccema aparece localizado en zonas específicas como son: labios (queilitis descamativa), orejas (con formación de fisuras), areola mamaaria, mitad distal de las plantas del pie y la superficie plantar de los dedos (dermatitis plantar juvenil, figura 4), manos (eccema inespecífico, eccema dishidrótico o pulpitis digital crónica; esta última, más frecuente en niños), párpados, o como fenómeno postinflamatorio (pitiriasis alba). La pitiriasis alba o dartros se caracteriza por la presencia de lesiones parcheadas, secas y despigmentadas en las áreas previamente afectadas de dermatitis; es una alteración reversible, aunque puede persistir durante varios meses. Se hace más evidente en verano, por el contraste con las zonas bronceadas.

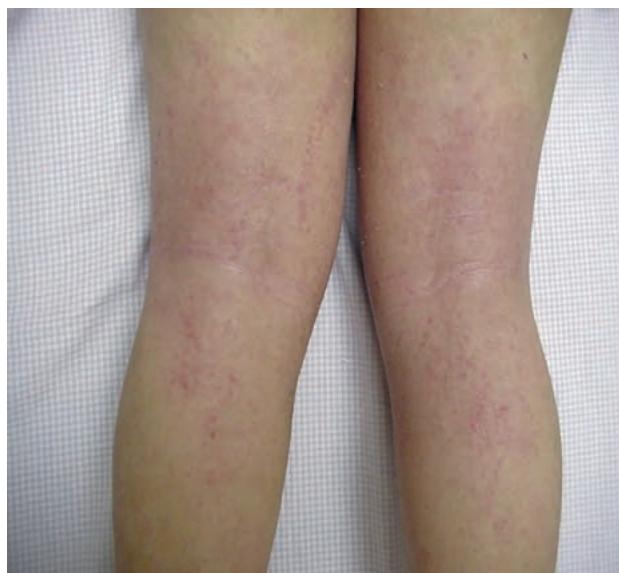


Figura 3. Afectación flexural



Figura 4. Dermatitis plantar juvenil

■ ¿EL ECCEMA ES LA ÚNICA ALTERACIÓN DE LA PIEL EN LA DERMATITIS ATÓPICA?

En la DA se observan otras manifestaciones cutáneas no eccematosas como la sequedad o xerosis cutánea, la dermatitis plantar juvenil, la queratosis pilar, una hiperlinearidad en palmas y plantas (figura 5), manifestaciones oculares como el pliegue infraorbital de Dennie Morgan (figuras 6 y 7), milia periocular, la catarata subcapsular anterior, la queratoconjuntivitis y el queratocono (cornea adelgazada por frotamiento del ojo) y unas respuestas vasculares atípicas manifestadas en la palidez de la piel, el dermografismo blanco y la sudoración anormal.

La sequedad cutánea es común en los pacientes y persiste a lo largo de toda la vida, independientemente de



Figura 5. Hiperlinearidad palmar



Figura 6. Pliegue infraorbitario de Dennie Morgan



Figura 7. Pliegue infraorbitario de Dennie Morgan y dermatitis cervical

la actividad de la enfermedad, empeorando en invierno y mejorando en primavera. Es el resultado de un aumento de la pérdida de agua por la epidermis secundaria a la alteración de la composición lipídica del estrato córneo con una reducción de las ceramidas. Es un importante desencadenante del picor y constituye un defecto de la función barrera de la piel, con el consiguiente aumento de la permeabilidad a alérgenos e irritantes.

La queratosis pilar es condicionada por un exceso de formación de queratina que obtura el folículo piloso y se objetiva como pápulas rugosas. Afecta por lo general a la parte superior externa de los brazos y, a veces, también de las mejillas, muslos, nalgas y la parte inferior de la espalda.

El dermografismo blanco consiste en la aparición de una línea blanca, a diferencia de la respuesta eritematosa normal, que ocurre en la población general, 30 segundos después de someter dicha zona a una presión lineal con un objeto contundente; afecta a un 80 % de pacientes.

■ ¿CUÁL ES LA CAUSA DE LA DERMATITIS ATÓPICA?

La DA es una enfermedad compleja y todavía se siguen estudiando sus causas. Se debe tanto a factores genéticos como a factores ambientales. Se han descrito una variedad importante de alteraciones inmunitarias, como la respuesta defectuosa a la sensibilidad retardada, el aumento de la susceptibilidad a determinadas infecciones y el desequilibrio inmunológico que conlleva una alteración en la síntesis de la IgE. Así, en un 80 % de los pacientes, se registra una elevación de la IgE sérica total y de eosinófilos en la sangre. En pacientes con DA se han descrito anticuerpos IgE antiproteínas humanas, lo cual sugiere que, mientras la respuesta IgE mediada por alérgenos externos puede iniciar la inflamación, los antígenos endógenos la pueden mantener.

La presencia de *Staphylococcus aureus* en la piel atópica es casi constante y precisamente este hecho constituye una de las características de la DA. Se conoce que alrededor del 90 % de la piel lesionada y el 76 % de la piel sana están colonizadas por estafilococos. Existen estudios en los que se afirma que la actuación como superantígeno (sustancias que desencadenan la formación de anticuerpos que provocan una respuesta excesiva del sistema inmunitario) de las enterotoxinas del estafilococo agravan y mantienen la cronicidad de las lesiones. Los hongos *Trichophyton rubrum*, *Pytirosporum orbiculare* (asociados a una distribución de lesiones predominantemente en cabeza y cuello) también podrían contribuir al mantenimiento de las lesiones de DA.

La barrera epidérmica sirve de protección frente a agresores externos; la alteración de esta barrera por una mutación en una proteína de su estructura llamada filagrina puede alterar la función de la epidermis que favorece el desarrollo de una DA.

Además, por todo lo descrito, la sobreinfección cutánea es común y frecuente en pacientes con DA, tanto bacteriana, (se manifiesta más comúnmente como costras de color miel con exudación y, en ocasiones, pus) como vírica (con aparición de lesiones vesiculopustulosas en racimos sobre una base eccematosa) por infección de virus *herpes simplex* (*eccema herpeticum*) o por virus Coxsackie (*eccema coxsackium*). Otra infección vírica común en pacientes con DA es por *molluscum contagiosum*, con aparición de lesiones papulosas umbilicadas. Suelen ser infecciones autolimitadas y con buen pronóstico. Las infecciones sistémicas más graves son menos frecuentes.

■ ¿CÓMO DIAGNOSTICAMOS LA DERMATITIS ATÓPICA?

No existe ninguna prueba de laboratorio específica para el diagnóstico de DA. Por tanto, el diagnóstico se basa en la presencia de un conjunto de síntomas y signos clínicos, junto con varias características asociadas, datos de la historia personal y familiar, factores desencadenantes, datos serológicos e incluso la presencia de complicaciones de la propia enfermedad. A veces es necesario realizar determinadas pruebas diagnósticas para excluir otras enfermedades o para detectar posibles agravantes o desencadenantes de la enfermedad.

Hanifin y Rajka establecieron en 1980 los criterios diagnósticos de la DA que constan de 4 criterios mayores y 23 menores. Con el tiempo, los grupos de expertos han llegado a un consenso sencillo que agrupa los criterios más importantes, que se detallan en la tabla 1.

■ ¿CÓMO SE MIDE LA GRAVEDAD DE LA DERMATITIS ATÓPICA?

La estimación de la gravedad de la dermatitis es difícil, dado que no existe ningún marcador objetivo. Los métodos más extendidos para graduar la gravedad de la dermatitis son los índices SCORAD (*SCORing Atopic Dermatitis*) y EASI (*Eczema Area and Severity Index*) que combinan criterios objetivos (extensión e intensidad de las lesiones). Además, el índice SCORAD añade criterios subjetivos (picor durante el día y alteración del sueño). Con los avances tecnológicos, mediante aplicaciones en el móvil, se pueden obtener calculadoras fáciles de usar (<https://www.poscorad.com/#/>).

Otra escala empleada es la IGA (*Investigator Global Assessment*).

Tabla 1. Criterios diagnósticos de la dermatitis atópica

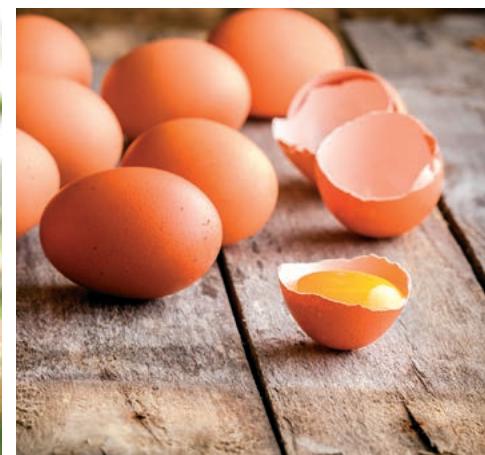
Factores esenciales
Ambos deben estar presentes:
1. Picor
2. Eczema (agudo, subagudo, crónico):
a. Morfología típica y patrones específicos de la edad:
– Lactantes/niños: facial, cuello, zonas extensoras
– Cualquier edad: lesiones pasadas o activas en flexuras
b. Crónico y recidivante
Factores importantes
Apoyan al diagnóstico de DA:
1. Inicio en edad temprana
2. Atopia
a. Antecedentes familiares y/o personales
b. Aumento de IgE
3. Piel seca
Factores asociados
Sugestivo de DA pero no determinante:
1. Respuesta vascular atípica (dermografismo blanco, palidez facial)
2. Queratosis pilaris/pitiriasis alba/hiperlinearidad palmar/ictiosis
3. Cambios oculares/perioculares
4. Otras lesiones (lesiones periauriculares)
5. Liquenificación/foliculitis

DA: Dermatitis atópica; IgE: Inmunoglobulina E.
Adaptado de: Eichenfield, L. F., et al. *Pediatrics*, 136 (2015): 554-565.

■ ¿QUÉ OTRAS ENFERMEDADES SON PARECIDAS A LA DERMATITIS ATÓPICA?

El picor intenso y la distribución típica son claves para el diagnóstico. Sin embargo, existen otras enfermedades inflamatorias de las que debe diferenciarse, como son:

- Dermatitis seborreica: suele iniciarse al nacer o poco después; habitualmente, antes de los dos meses, hay poco picor y se objetiva una descamación grasa en el cuero cabelludo, frente y pliegues nasales. Afecta sobre todo al área del pañal y de los pliegues inguinales. No suele haber antecedentes de atopia en la familia ni elevación de IgE total. Todos estos datos la diferencian de la dermatitis atópica.
- Dermatitis de contacto: las lesiones se limitan a la zona de contacto con el material al que se es alérgico.
- Sarna: al igual que la dermatitis atópica, cursa con picor intenso. Sin embargo, su distribución en las



Los alimentos mayoritariamente responsables de la sensibilización son el cacahuete, la leche de vaca y el huevo.

áreas genital y axilar, la presencia de las lesiones lineales características y la demostración del parásito en la piel la diferencian de la DA. Además, el picor es más nocturno y pueden verse afectados familiares que conviven con el paciente.

- Psoriasis: la forma más común cursa con lesiones rosadas, en placas bien delimitadas con una escama metálica pero, a diferencia de la DA, característicamente con distribución sobre zonas extensoras y glúteos.

Otras enfermedades que deben descartarse y que podrían presentar, además, manifestaciones cutáneas son los déficits nutricionales o la enfermedad celíaca. Otras menos frecuentes que también cabe considerar son las enfermedades genéticas que cursan con piel seca, como la ictiosis, o immunodeficiencias primarias, como el síndrome hiper-IgE.

■ ¿SON NECESARIAS LAS PRUEBAS DE ALERGIA?

Aunque el diagnóstico de DA es clínico, dada la frecuencia con la que la DA se asocia a alergia a los alimentos y su posible evolución a alergia respiratoria, resulta razonable remitir al paciente al especialista para realizar un estudio alergológico.

Las pruebas cutáneas de lectura inmediata (*prick-test*) con alérgenos, también incluidas entre los criterios diagnósticos, demuestran una respuesta inmediata positiva hasta en un 80 % de pacientes con DA. La penetración por vía inhalatoria del alérgeno puede exacerbar la DA. Se ha demostrado que el hecho de establecer medidas de control ambiental en el domicilio

del paciente produce una mejoría de las lesiones en los individuos alérgicos a los ácaros. Asimismo, también se observan exacerbaciones estacionales de la DA en algunos pacientes alérgicos a los polenés.

El papel de los alérgenos alimentarios en la DA es controvertido, pues es cierto que puede hallarse cierta sensibilización cutánea (*prick-test* positivo) a diversos alimentos que carezcan de importancia clínica, por lo que debe profundizarse en el estudio mediante pruebas de provocación oral a doble ciego controlada con placebo (prueba enmascarada en la que se dan dosis crecientes de alimento para evaluar la tolerancia). Los alimentos mayoritariamente responsables de la sensibilización son el cacahuete, la leche de vaca y el huevo.

En los últimos años se han introducido pruebas epicutáneas con aeroalérgenos y alimentos en el estudio de las DA, aunque no de forma rutinaria, sino en estudios de investigación clínica.

■ ¿QUÉ CUIDADOS DEBE SEGUIR EL PACIENTE CON DERMATITIS O ECCEMA ATÓPICO?

En la DA debemos individualizar cada tratamiento; identificar y reducir los efectos causales o exacerbantes. Estos factores son los alérgenos, las infecciones y los irritantes.

Es imprescindible establecer una buena relación entre médico-paciente y sus familiares; conviene explicar las características de la enfermedad y su evolución a brotes. Las bases para el tratamiento son: evitar la sequedad cutánea, controlar el picor e inhibir la respuesta inflamatoria.

Es vital una adecuada hidratación de la piel y una reducción de los factores desencadenantes de la dermatitis. Así, deben evitarse cambios bruscos y extremos de temperatura y humedad, duchas frecuentes, ejercicio, estrés, sudoración, ciertos tipos de tejidos (lana, fibras sintéticas), contacto con detergentes, etc. Es recomendable que la ropa se lave con jabón neutro, que sea bien aclarada y se eviten los suavizantes.

Son preferibles los baños a las duchas, con una temperatura templada (el calor puede aumentar el picor) y usar emulsiones sin jabón. Antes de salir del agua, puede resultar beneficiosa la aplicación de un aceite dermatológico que forme una película grasa y retenga la humedad cutánea. El secado tras el baño se efectuará sin frotar, con un tejido de algodón suave. Hay que aplicar una crema, leche corporal o pomada hidratante y emoliente inmediatamente después del baño para mantener la hidratación de la piel. Se aconseja aplicar las cremas hidratantes dos veces al día y aumentar la frecuencia cuando la piel esté más seca, por ejemplo, en los meses más fríos. Las cremas más grasas son más eficaces en su función de hidratación pero son menos cosméticas y, por consiguiente, peor aceptadas por el paciente. Se desaconsejan las cremas con perfumes y componentes que puedan ser irritantes o producir picor como los preparados con urea.

En los pacientes en los que se ha comprobado de forma objetiva la exacerbación de la DA por un alimento concreto, se beneficiarán de la evitación de los alimentos implicados. Sin embargo, se deben evitar las dietas restrictivas indiscriminadas que conllevan una grave alteración de la calidad de vida y riesgo de malnutrición. Los alimentos más frecuentemente responsables de las exacerbaciones de la DA son: la leche de vaca, el huevo, la soja y la harina de trigo.

■ ¿QUÉ MEDICAMENTOS PUEDO TOMAR PARA TRATAR LA DERMATITIS ATÓPICA?

No se ha establecido claramente la causa del picor en la DA. Se sugiere que la histamina no es el principal mediador químico por lo que los antihistamínicos no siempre son eficaces. Su uso a nivel tópico no está recomendado.

Para controlar el picor es más adecuada una correcta hidratación y el control de los brotes de la enfermedad. La fototerapia por sus propiedades inmunomoduladoras también puede ser beneficiosa.

Durante los brotes, el tratamiento de primera línea son los corticoides tópicos, que son muy efectivos pero no están exentos de efectos secundarios tales como la



Durante los brotes, el tratamiento de primera línea son los corticoides tópicos.

atrofia cutánea, entre otros. Es necesario instruir en su buen uso y evitar el miedo exagerado (cortisonofobia). En ciertas áreas (cara, pliegues y genitales) se evitarán los corticoides de alta potencia.

También conviene insistir en el modo de aplicación del corticoide tópico: una capa fina bien extendida con un ligero masaje. En general, se utilizan en forma de pomadas y ungüentos en zonas secas y liquenificadas por su mayor penetración. En lesiones más agudas y en áreas pilosas se administran en forma de cremas y lociones. Además de la potencia existen otros factores que condicionan los posibles efectos adversos de los corticoides, entre ellos, destacan el tipo de vehículo, el modo de aplicación (la oclusión da más potencial de absorción), la zona y la integridad de la piel a tratar. Las recomendaciones respecto a la duración de tratamiento varía pero sería correcto la aplicación 2 veces al día durante 3 días tras la resolución del brote. Para tratamiento largos, debe utilizarse un preparado de mediana o baja potencia para evitar el "efecto rebote" que ocurre tras la suspensión rápida de los corticoides potentes. Si dura más allá de los 10-14 días, se debe evaluar una posible sobreinfección cutánea u otra enfermedad subyacente.

Los inhibidores tópicos de la calcineurina (ITC) (tacrolímus y pimecrolímus) constituyen una alternativa. A diferencia de los últimos, los ITC no alteran la síntesis de colágeno y, por tanto, no inducen atrofia cutánea por lo que son especialmente útiles en el tratamiento de lesiones que afecten cara, zona genital y pliegues.

Hay estudios que sugieren que el uso de corticoides tópicos (excepto en zona facial) o ITC una o dos veces por semana sobre zonas susceptibles a la recurrencia de la enfermedad puede prevenir los brotes de la misma.

En casos de sobreinfección estafilocócica localizada, el uso de antibióticos tópicos como la mupirocina, estaría indicada. En pacientes susceptibles a sobreinfecciones cutáneas recurrentes, en ocasiones, se han recomendado baños antisépticos con pequeñas cantidades de lejía. No obstante, siempre se recomienda ser evaluado por un especialista antes de adoptar estas medidas.

■ ¿EXISTEN NOVEDADES EN EL TRATAMIENTO DE LA DERMATITIS ATÓPICA?

En pacientes con una DA moderada o grave y con una gran afectación de la calidad de vida, se han recomendado tratamientos sistémicos. Tradicionalmente se utilizaban tratamientos inmunosupresores por vía oral, como son los corticoides orales o intramusculares, ciclosporina, azatioprina, metotrexato o micofenolato; no obstante, estos medicamentos presentan efectos secundarios importantes y requieren un seguimiento muy estrecho.

Actualmente, las terapias diana son los tratamientos biológicos como es el dupilumab, anticuerpo mono-

clonal recombinante de la IgG4 humana que inhibe las interleucinas 4 y 13, de administración subcutánea.

■ BIBLIOGRAFÍA

- ASOCIACIÓN DE AFECTADOS POR LA DERMATITIS ATÓPICA (AADA). <http://asociacionafectadosdermatitisatopica.com/causas-de-la-dermatitis-atopica/>. (Fecha de consulta: 15 de junio de 2020.)
- ECHECHIPÍA MADOZ, S., E. M. MACÍAS IGLESIAS, D. QUIÑONES ESTÉVEZ, y A. SALA CUNILL. «Dermatitis atópica». En I. J. Dávila, I. Jáuregui, J. M. Olaguibel y J. M. Zubeldia, eds. *Tratado de Alergología*. 2.^a ed., t. III. Madrid: Ergon, 2015, 789-810.
- EICHENFIELD, L. F., M. BOGUNIEWICZ, E. L. SIMPSON, J. J. RUSSELL, J. K. BLOCK, S. R. FELDMAN, et al. «Translating atopic dermatitis management guidelines into practice for primary care providers». *Pediatrics*, 136 (2015): 554-565.
- FISHBEIN, A. B., J. I. SILVERBERG, E. J. WILSON, y P. Y. ONG. «Update on atopic dermatitis: Diagnosis, severity assessment, and treatment selection». *J Allergy Clin Immunol Pract*, 8 (2020): 91-101.
- NATIONAL ECZEMA ASSOCIATION. <http://www.nationaleczema.org/>. (Fecha de consulta: 15 de junio de 2020.)
- OJEDA, P., J. SASTRE, J. M. OLAGUIBEL, y T. CHIVATO; investigators participating in the National Survey of the Spanish Society of Allergology and Clinical Immunology Alergológica 2015. «Alergológica 2015: A national survey on allergic diseases in the adult Spanish population». *J Investig Allergol Clin Immunol*, 28 (2018): 151-164.

CAPÍTULO 19 La alergia al sol

Dra. M.^a Dolores del Pozo Gil

Médico especialista en Alergología. Médico adjunto de la Sección de Alergología del Hospital San Pedro, Logroño

RESUMEN

- El sol produce una serie de efectos nocivos sobre la piel que incluyen el eritema o quemadura, la melanogénesis o bronceado, la fotoinmunosupresión, el fotoenvejecimiento y la fotocarcinogénesis.
- Es necesario protegerse adecuadamente del sol evitando la sobreexposición y utilizando las cremas fotoprotectoras adecuadas para cada tipo de piel.
- Aunque popularmente se entiende por "alergia al sol" cualquier tipo de respuesta cutánea anormal o exagerada producida por una exposición "ordinaria" a la luz solar, este término se reserva para aquellas patologías mediadas por un mecanismo de hipersensibilidad como las dermatitis fotoalérgicas y la urticaria solar.
- En la actualidad la causa más frecuente de reacciones fotoalérgicas son las cremas de protección solar y los medicamentos antiinflamatorios que se aplican en la piel. Algunos medicamentos producen fotosensibilidad por un mecanismo fototóxico.
- Ante una reacción exagerada a la exposición solar debe consultar con su médico quien, en caso necesario, le remitirá al especialista en Alergología o Dermatología para el estudio y tratamiento adecuado.

■ ¿QUÉ ES LA LUZ SOLAR?

La luz emitida por el sol, imprescindible para la vida, es una energía de radiación electromagnética que comprende, fundamentalmente, los espectros ultravioleta, visible e infrarrojo, aunque también están presentes longitudes de onda más cortas (radiaciones ionizantes) y mucho más largas como microondas y radiofrecuencia (tabla 1). La luz se modifica por su paso a través de la atmósfera, por lo que la radiación que alcanza la superficie terrestre está compuesta en un 56 % por radiación infrarroja, responsable del efecto calorífico, un 39 % por luz visible y un 5 % por radiación ultravioleta responsables de las acciones biológicas. Afortunadamente, las

radiaciones ionizantes, incompatibles con la vida, no atraviesan la capa de ozono.

■ ¿QUÉ PORCIÓN DEL ESPECTRO ELECTROMAGNÉTICO TIENE MÁS INTERÉS EN MEDICINA?

La porción del espectro electromagnético de la luz solar que resulta de mayor interés en medicina comprende la radiación ultravioleta y la luz visible con longitudes de onda entre 200 y 760 nm. Esta porción, denominada espectro fotobiológico, es responsable de la mayor parte de los efectos de la radiación solar sobre

Tabla 1. Espectro electromagnético en función de sus longitudes de onda

Tipo de radiación	Longitud de onda (nm)
Rayos X	0,10-10
UV en vacío	10-200
UVC	200-290
UVB	290-320
UVAII	320-340
UVAI	340-400
Visible	400-760
Infrarrojos	760-1.000

los seres vivos. La ciencia que estudia dichos efectos se denomina Fotobiología.

La luz visible comprende las longitudes de onda más largas dentro del espectro fotobiológico, entre 400 y 760 nm. La radiación ultravioleta se divide en UVA, de 320 a 400 nm, UVB, de 290 a 320 nm y UVC, de 200 a 290 nm. La UVC, que es la fracción de menor longitud de onda y la más peligrosa, no llega a la superficie terrestre, al ser absorbida por la capa de ozono. Esta también filtra una parte importante de la radiación UVB, de manera que la radiación ultravioleta en la superficie terrestre comprende un 95-98 % de UVA y un 2-5 % de UVB. Recientemente, la UVA se ha subdividido en UVAI (340 a 400 nm) y UVAII (320 a 340 nm).

■ LA CANTIDAD DE RADIACIÓN ULTRAVIOLETA SOLAR QUE RECIBIMOS ¿ES SIEMPRE LA MISMA?

La cantidad y composición de la radiación ultravioleta solar depende de varios factores que debemos de considerar a la hora de protegernos frente a ella:

- Latitud: la intensidad de la radiación es mayor en el ecuador, puesto que incide perpendicularmente en la superficie terrestre, y disminuye progresivamente al acercarse a los polos.
- Altitud: la intensidad de los rayos ultravioleta aumenta con la altura y, por tanto, aumenta el riesgo de quemaduras.
- Espesor de la capa de ozono: el ozono absorbe gran cantidad de radiación ultravioleta. El espesor de la capa de ozono que hay sobre la vertical de cada lugar del planeta tiene relación directa con la intensidad de la radiación

- Hora del día: la radiación es más intensa entre las 11:00 y las 16:00 h.
- Estación del año: en verano los rayos inciden más perpendicularmente y por tanto la radiación es mayor.
- Efectos de reflexión: a la incidencia directa de la radiación ultravioleta hay que añadir la radiación reflejada por algunas superficies como la nieve o la arena.
- Factores atmosféricos: la nubosidad, la polución, la humedad, etc., pueden afectar a la cantidad de radiación solar o bien la sensación con la que la percibe, lo que favorece la posibilidad de sobreexposición.

La mayor exposición humana a la radiación ultravioleta proviene de la luz solar, aunque otras fuentes incluyen las lámparas de fototerapia médica, las camas solares, los aparatos de soldadura de arco y las lámparas halógenas de tungsteno y fluorescentes no protegidas.

■ ¿POR QUÉ NECESITAMOS LA RADIACIÓN SOLAR?

El sol es imprescindible para la existencia y el desarrollo de vida en la Tierra. Sin el sol, la Tierra sería un planeta congelado y oscuro. El espectro solar es amplio pero solo el 2-3 % de la radiación ultravioleta, el 32 % de la luz visible y aproximadamente un 60 % de la radiación infrarroja alcanza la superficie terrestre. Gracias a esta radiación infrarroja el planeta se mantiene caliente, y lo hace adecuado para la vida en él. La luz visible permite ver y aporta a las plantas la energía que necesitan para realizar la fotosíntesis. El resto de los seres vivos aprovechan indirectamente esta energía dentro de la cadena alimentaria.

El espectro ultravioleta y la luz visible son responsables de la mayor parte de los efectos de la radiación solar sobre los organismos vivos. Como se describe más adelante, son numerosos los efectos nocivos de la radiación solar, pero también lo son los efectos positivos, como la acción antidepresiva atribuida a su acción sobre la melatonina. Además, la radiación UVB favorece el control de patógenos de la piel e induce la síntesis de vitamina D que, a su vez, favorece la mineralización ósea.

La mayoría de las fuentes de energía usadas por el hombre derivan indirectamente del sol. Los combustibles fósiles preservan la energía solar capturada hace millones de años, la energía hidroeléctrica usa la energía potencial del agua que se condensó en altura después de haberse evaporado por el calor del sol, etc. El uso directo de energía solar todavía no está suficientemente extendido.



El sol es imprescindible para la existencia y el desarrollo de vida en la tierra.

Tabla 2. Fototipos cutáneos

FTC	Color básico de piel	Respuesta a exposición solar
I	Blanca pálida	No se broncea, eritema solar fácil
II	Blanca	Bronceado difícil, eritema solar fácil
III	Blanca	Bronceado tras eritema solar
IV	Tostada	Bronceado fácil
V	Morena	Bronceado fácil
VI	Negra	Se hace más oscura

También pueden aparecer lesiones tumorales benignas, premalignas y malignas. El cáncer de piel es la consecuencia más grave de la exposición solar (fotocarcinogénesis). El cáncer de piel no melanoma puede ser del tipo carcinoma espinocelular o basocelular. El melanoma es el cáncer de piel menos frecuente y más grave.

■ ¿CUÁLES SON LOS EFECTOS NEGATIVOS DE LA EXPOSICIÓN SOLAR SOBRE LA PIEL?

La exposición solar causa una serie de efectos agudos que incluyen el eritema o quemadura solar, el cambio de pigmentación o melanogénesis (bronceado) y la fotoinmunosupresión. Los efectos nocivos tardíos o crónicos son el fotoenvejecimiento y la fotocarcinogénesis.

El eritema o enrojecimiento de la piel constituye una respuesta inflamatoria al daño causado por la exposición solar aguda. En función de la intensidad de la exposición el eritema puede variar: desde un ligero enrojecimiento hasta la quemadura de diferentes grados. Se debe fundamentalmente a la acción de los rayos UVB. La pigmentación de la piel o bronceado se debe en una primera fase a la radiación UVA y en una segunda, más duradera, a la UVB. El bronceado ofrece una protección parcial sobre las quemaduras solares, pero no sobre los efectos tardíos o crónicos. Además, la radiación UVA y UVB promueven una serie de cambios que llevan una depresión inmunológica que se puede manifestar localmente en la zona irradiada o en sitios alejados de esta.

El término fotoenvejecimiento se refiere al envejecimiento prematuro de la piel por la exposición a la radiación ultravioleta. Se caracteriza por la aparición de arrugas profundas, pérdida de elasticidad, alteraciones de la pigmentación (manchas llamadas lenticillas solares, pequeñas zonas blancas despigmentadas) y de la vascularización (pequeñas venitas, arañas vasculares, etc.).

■ ¿TODAS LAS PIELS TIENEN LA MISMA SENSIBILIDAD AL SOL?

No. En función de la sensibilidad al eritema y de la capacidad para desarrollar el bronceado los tipos de piel se clasifican en 6 fototipos (tabla 2). Los individuos más sensibles (fototipo I) se queman fácilmente y no se broncean. Suelen tener la piel muy clara, ojos azules, frecuentemente pecas y el pelo rubio o rojo. Los individuos más resistentes son de raza negra y constituyen el fototipo VI.

■ ¿CÓMO PREVENIMOS LOS EFECTOS DE LA RADIACIÓN SOLAR?

En primer lugar, hay que evitar la exposición al sol en torno al mediodía, cuando la intensidad de la radiación es mayor. Las primeras exposiciones solares deben ser progresivas y preferentemente en movimiento. Debe utilizarse gorra o sombrero para proteger la cabeza y la cara y gafas de sol que absorban la radiación ultravioleta. La protección debe extremarse en zonas donde la reflexión solar es mayor, como en la playa o en la nieve. Es conveniente beber abundante cantidad de agua para compensar su pérdida a través del sudor. Especialmente en la infancia las medidas de protección deben ser rigurosas.

Se debe utilizar cremas fotoprotectoras que cubran el espectro UVA y UVB y adecuadas para cada tipo de



Las primeras exposiciones solares deben ser progresivas y preferentemente en movimiento. Debe utilizarse gorra o sombrero para proteger la cabeza y la cara y gafas de sol que absorban la radiación ultravioleta.

piel. El índice o factor de protección indica el tiempo que un individuo se puede exponer al sol sin riesgo de quemadura. La necesidad de protección depende del fototipo de cada persona. Cuanto más bajo es su fototipo, mayor debe ser el factor de protección utilizado. La protección mínima recomendable es 15. Las personas con fototipo I y II, aquellas con alguna enfermedad por fotosensibilidad o que han padecido cáncer cutáneo utilizarán factores de protección de entre 40 y 60. Las cremas protectoras se deben aplicar en cantidad suficiente y 30 minutos antes de iniciar la exposición solar, replicarlas cada 3 o 4 horas y siempre tras salir del agua. No debe olvidarse la aplicación en la nuca, las ingles, los lóbulos de las orejas y los labios. En algunos casos puede ser necesario el uso de filtros físicos.

Si está tomando algún medicamento, consulte con su médico o farmacéutico. Algunos medicamentos inducen reacciones de fotosensibilidad. Asimismo, evite el uso de perfumes antes de la exposición solar.

■ ¿QUÉ ES LA ALERGIA AL SOL?

En términos populares se entiende por "alergia al sol" un amplio grupo de procesos que cursan con una respuesta cutánea anormal producida, desencadenada o agravada por una exposición que consideramos "normal u ordinaria" a la luz solar. Estos procesos denominados fotodermatosis o enfermedades por fotosensi-

Tabla 3. Clasificación de las fotodermatosis

Fotodermatosis inmunológicamente mediadas

- Erupción solar polimorfa
- Erupción primaveral juvenil
- Hidroa vacciniforme
- Prurigo actínico
- Urticaria solar
- Dermatitis actínica crónica

Fotosensibilidad inducida por medicamentos y agentes químicos

- Agentes exógenos:
 - Fototoxicidad
 - Fotoalergia
- Agentes endógenos
 - Porfirias cutáneas

Dermatosis fotoexacerbadas

- Lupus
- Dermatomiositis
- Enfermedad de Darier
- Dermatitis atópica
- Pénfigo
- Pénfigo bulloso
- Rosácea
- Psoriasis
- Otras

Fotodermatosis por defectos en la reparación de ADN

- Xeroderma pigmentoso
- Síndrome de Bloom
- Síndrome de Cockayne
- Síndrome de Rothmund-Thomson
- Tricotiodistrofia
- Síndrome de Kindler
- Enfermedad de Hartnup
- Ataxia telangiectasia

bilidad (tabla 3) engloban patologías muy variadas en cuanto a frecuencia, sintomatología, gravedad, causa, evolución, tratamiento, etc. Algunos de estos procesos, como por ejemplo la erupción solar polimorfa, son frecuentes y resultan motivo habitual de consulta para alergólogos y dermatólogos, aunque no pueden ser considerados una alergia al sol.

Reservamos el término de "alergia al sol" para un pequeño grupo de estas patologías que están mediadas por un mecanismo de hipersensibilidad. Realmente no se trata de una "alergia al sol" si no de reacciones alérgicas que requieren de la exposición a la luz para que se desencadenen. En este grupo incluimos las fotodermatitis por agentes exógenos mediadas por un mecanismo de hipersensibilidad de tipo IV denominadas dermatitis fotoalérgicas de contacto. La urticaria

solar, mediada por un mecanismo de hipersensibilidad de tipo I, también puede considerarse un tipo de alergia al sol. Ambas constituyen aproximadamente el 10 % de todas las enfermedades por fotosensibilidad.

■ ¿CÓMO SE MANIFIESTAN LAS FOTODERMATOSIS?

Aunque las características clínicas de las diferentes fotodermatosis en general, alérgicas o no, son muy variadas, siempre deben sospecharse cuando aparece una erupción cutánea (o empeora una erupción preexistente) en las zonas expuestas a la luz tales como la cara, la zona del cuello en forma de V y el dorso de las manos. En caso de afectar a los brazos, las lesiones son predominantes en la zona extensora y radial, dibujando el límite de las mangas y respetando típicamente la zona de la flexión. La afectación de las piernas, más frecuente en mujeres, es más intensa en la zona anterior. Se respetan, de manera característica, el cuero cabelludo y otras áreas densamente pobladas de pelo, párpados superiores, zona retroauricular y bajo el mentón, espacios interdigitales y el fondo de los pliegues o surcos cutáneos. Ante una reacción de estas características es preciso emitir una valoración médica para la realización de una historia clínica detallada, una exploración física meticulosa general y específicamente de las lesiones cutáneas, así como una serie de pruebas y exploraciones complementarias (analítica, fototest, pruebas de fotoparche, etc.) que permite establecer el diagnóstico y su adecuado tratamiento.

■ ¿QUÉ ES UNA DERMATITIS FOTOALÉRGICA?

Las reacciones fotoalérgicas constituyen un tipo especial de reacciones de hipersensibilidad retardada o de tipo IV en la que se requiere, simultáneamente, el contacto o la exposición a una sustancia exógena y la participación de la luz. Con la acción de la luz esa sustancia exógena se convierte en un fotoalérgeno. Clínicamente las reacciones fotoalérgicas se caracterizan por la aparición de una erupción de tipo eccematoso localizada, predominantemente, en áreas expuestas a la luz. Las lesiones eccematosas producen picor y pueden pasar por diferentes estadios desde el eritema y la aparición de micropápulas o microvesículas hasta la exudación y finalmente la descamación. El patrón de localización de las lesiones puede variar dependiendo de la zona del cuerpo donde se ha aplicado el alérgeno. Además, el alérgeno puede ser transferido a otras loca-



Erupción por fototoxicidad.

lizaciones a través de las manos. Las reacciones de fotoalergia no aparecen tras un primer contacto con la sustancia que es causa de la reacción. Como sucede en otros tipos de reacciones alérgicas, precisan de un período de sensibilización, es decir, necesitan un contacto previo con el agente sensibilizante.

■ ¿CUÁLES SON LAS CAUSAS MÁS FRECUENTES DE REACCIONES FOTOALÉRGICAS?

Las causas más frecuentes de reacciones fotoalérgicas varían en el tiempo, dependiendo de la frecuencia de uso, manejo y comercialización de las diferentes sustancias. En la década de 1970 la mayoría de las reacciones se debían al uso de jabones desodorantes que contenían salicilánidas halogenadas. Posteriormente, se identificaron algunos componentes de los perfumes, (p. ej., el almizcle ambreta o la 6-metilcumarina) como los fotoalérgenos más frecuentes. En la actualidad, los fotoalérgenos más frecuentes se encuentran entre los medicamentos antiinflamatorios de uso tópico y ciertos componentes de las cremas de protección solar.

Los preparados antiinflamatorios que se aplican en la piel, utilizados para aliviar los dolores molestias musculares o articulares, constituyen el grupo más importante de fotoalérgenos. Aunque su eficacia es limitada, su uso está ampliamente extendido. Los derivados arilpropiónicos, y especialmente el ketoprofeno, son el grupo responsable del mayor número de reacciones



Caso grave de reacción fotoalérgica, causado por la aplicación de una loción analgésica en la parte inferior de la espalda y posterior exposición al sol.

fotoalérgicas. Otros como el etofenamato, piroxicam o diclofenaco también causan este tipo de reacciones.

La educación sanitaria y los conocimientos sobre el peligro de la exposición solar han producido un aumento en el uso de fotoprotectores desde la década de 1980. Hoy en día algunos componentes de estos fotoprotectores como la benzofenona, el octocrileno y el butilmetoxydibenzoylmethano son causa frecuente de reacciones fotoalérgicas.

Se han descrito reacciones fotoalérgicas por sustancias administradas por vía sistémica (oral, intramuscular, endovenosa, etc.) pero son infrecuentes. Las reacciones de fotosensibilidad por sustancias administradas vía sistémica son, generalmente, reacciones de tipo fototóxico. Existe un amplio número de medicamentos fototóxicos que, tomados en cantidad suficiente y con la radiación apropiada, producen en el paciente una erupción cutánea, en las áreas expuestas al sol, similar a una quemadura solar. Dicha reacción no se considera una alergia y, por tanto, no requiere una sensibilización previa; es decir, puede aparecer tras el primer contacto con el medicamento. Los psolareños, las fenotiazinas, la amiodarona, antiinflamatorios no esteroideos (piroxicam, ketoprofeno, naproxeno, etc.), antibióticos (tetraciclinas, quinolonas, etc.) o diuréticos (tiazidas y furosemida) son agentes fototóxicos bien conocidos. También algunas plantas y perfumes contienen agentes fototóxicos.

■ ¿CÓMO SE DIAGNOSTICA UNA REACCIÓN FOTOALÉRGICA?

Cuando se estudia un paciente del que se sospecha que padece una reacción fotoalérgica siempre debemos diferenciarla de otras causas de erupción en áreas expuestas a la luz como, por ejemplo, las dermatitis alérgicas de contacto en zonas expuestas (aerotransportadas), las reacciones fototóxicas, las fotodermatosis idiopáticas como la erupción solar polimorfa o la dermatitis actínica crónica, las dermatitis agravadas por el sol, etc.

La historia clínica es fundamental: se deben recoger datos referentes a la edad de inicio, exposición a posibles sustancias fotosensibilizantes, variaciones estacionales, duración de la erupción, etc., así como llevar a cabo una exploración física rigurosa con especial atención a la morfología y distribución de las lesiones.

La prueba más adecuada para el diagnóstico de las reacciones fotoalérgicas es la llamada prueba de fotoparche. Consiste en la aplicación sobre la piel de la espalda de dos baterías idénticas de alérgenos durante 48 horas, irradiando posteriormente solo una de ellas. Se utiliza una fuente de radiación UVA a la dosis mínima que produce eritema o enrojecimiento en la piel o 5 J/cm^2 . La siguiente lectura se realiza transcurridas 48 horas. En caso de que alguna de las sustancias probadas sea causa de una reacción fotoalérgica aparecerá una prueba positiva en la zona irradiada y negativa en la no irradiada. La reacción puede ir desde el simple eritema hasta la formación de vesículas o incluso ampollas.

Las pruebas de fotoparche están indicadas en el diagnóstico diferencial de los pacientes con dermatitis que afecta a zonas expuestas a la luz y permite identificar el fotoalérgeno en caso de dermatitis fotoalérgica.

■ ¿CUÁL ES EL TRATAMIENTO DE UNA REACCIÓN FOTOALÉRGICA?

En primer lugar se debe tratar la erupción cutánea con el tratamiento sintomático acorde con la gravedad del cuadro. Los corticoides tópicos constituyen el primer agente terapéutico, aunque en ocasiones puede ser necesario el uso de corticoides sistémicos. Los antihistamínicos ayudan a controlar el picor. Si las lesiones son muy exudativas, puede ser de utilidad el uso de soluciones astringentes. En segundo lugar, se debe evitar la exposición solar y extremar las medidas de protección frente a esta. Finalmente, es fundamental evitar el agente causal. Se debe proporcionar al paciente la información suficiente acerca de los fármacos, cosméticos o productos en general que pueden contenerlo,

con el fin de evitar nuevos contactos. Además, debe tenerse en cuenta que las reacciones fotoalérgicas pueden producirse por otros productos con alguna similitud estructural, fenómeno que llamamos de reactividad cruzada. Estos productos también deben ser evitados. Por ejemplo, es conocida la reactividad cruzada entre el ketoprofeno y componentes de cremas solares como la benzofenona y el octocrileno.

■ ¿QUÉ ES LA URTICARIA SOLAR?

La urticaria solar es un trastorno raro, incluido dentro del grupo de las urticarias inducibles, que se produce por un mecanismo de hipersensibilidad inmediata frente a un fotoalérgeno desconocido. A los pocos minutos de la exposición solar se produce picor y lesiones habsnosas en la zona, que se resuelven espontáneamente minutos o pocas horas después de cesar la exposición, sin dejar ninguna lesión residual. Cuando la superficie afectada es muy grande puede acompañarse de sufrir sintomatología general, como dolor de cabeza, náuseas, disnea, hipotensión, etc. La prueba del fototest, que consiste en la exposición cutánea a diferentes bandas de espectro de la luz solar, reproducirá la reacción y nos conducirá al diagnóstico. El tratamiento se basa en evitar la exposición al sol junto con la adecuada fotoprotección y el uso de antihistamínicos. En casos refractarios a este tratamiento puede ser necesario fototerapia u otros tratamientos como el omalizumab.

■ ¿QUÉ ES LA ERUPCIÓN SOLAR POLIMORFA?

La erupción solar polimorfa es una de las fotodermatosis más frecuentes y llega a afectar hasta un 15-20 % de la población general. Se caracteriza por la aparición de una erupción cutánea de morfología variada que se localiza de manera predominante en la cara, escote, antebrazos y zona anterior de las piernas. Aparece en las primeras exposiciones solares y mejora tras exposiciones repetidas a medida que la piel se broncea. En general, no entraña gravedad y una adecuada protección solar, exposiciones cortas y progresivas y, ocasionalmente, el uso de antihistamínicos, suelen ser suficientes para su control.

■ ¿QUÉ HACER SI PRESENTAMOS UNA REACCIÓN EXAGERADA AL SOL?

En el caso de presentar reacciones exageradas tras la exposición al sol debe consultar con su médico,



Urticaria solar.

quien, en caso de necesidad, le remitirá al especialista correspondiente en Alergología o Dermatología para su diagnóstico y tratamiento específico, así como para determinar las medidas de prevención adecuadas.

■ BIBLIOGRAFÍA

- BARCELÓ, J. M., M. R. ROSILLO, y C. MUÑOZ. «Fotodermatosis». En I. J. Dávila, I. Jaúregui, J. M. Olaguibel y J. M. Zubeldia, eds. *Tratado de Alergología*. 2.ª ed. Madrid: Ergon, 2016, 889-912.
- BYLAITE, M., J. GRIGAITIENE, y G. S. LAPINSKAITE. «Photodermatoses: classification, evaluation and management». *Br J Dermatol*, 161 (2009): 61-68.
- EUROPEAN MULTICENTRE PHOTOPATCH TEST STUDY (EMC-PPTS) TASKFORCE. «A European multicentre photopatch test study». *Br J Dermatol*, 166 (2012): 1.002-1.009.
- KERR, A., y J. FERGUSON. «Photoallergic contact dermatitis». *Photodermatol Photomed Photomed*, 26 (2010): 56-65.
- WOLFF, K., y R. A. JOHNSON. «Fotosensibilidad, trastornos relacionados con el sol y con las radiaciones ionizantes». En K. Wolff y R. A. Johnson, eds. *Fitzpatrick: Atlas en color y sinopsis de dermatología clínica*. 6.ª ed. Buenos Aires: Médica Panamericana, 2010, 232-273.
- YOUNG, A. R., y S. L. WALKER. «Efectos cutáneos agudos y crónicos de la radiación ultravioleta». En K. Wolff, L. A. Goldsmith, S. I. Katz, B. A. Gilchrest y A. S. Paller, eds. *Fitzpatrick: Dermatología en Medicina General*. 7.ª ed. Buenos Aires: Médica Panamericana, 2009, 809-815.

La alergia a los alimentos. ¿Cómo convivir con ella?

CAPÍTULO 20

Dra. Montserrat Fernández Rivas

Médico especialista en Alergología e Inmunología Clínica. Jefe de Servicio de Alergia del Hospital Clínico San Carlos, Madrid

Profesora asociada de Medicina de la Universidad Complutense de Madrid

Jefe del grupo de investigación en Alergia del Instituto de Investigación Sanitaria San Carlos (IdISSC)

Dra. Rosalzira Natasha Vera Berrios

Médico especialista en Alergología e Inmunología Clínica. Investigadora del Grupo de Alergia del Instituto de Investigación Sanitaria San Carlos (IdISSC)

RESUMEN

- La alergia a los alimentos mediada por anticuerpos IgE afecta entre el 1 y el 3 % de la población general, y en niños menores de 3 años puede alcanzar el 8 %.
- Cualquier alimento puede producir reacciones alérgicas, pero los más frecuentes son la leche y el huevo en los menores de 5 años, y las frutas, cacahuetes y frutos secos por encima de esta edad.
- La alergia a la leche y al huevo que se inicia en el período de lactancia, frecuentemente desaparece al alcanzar la edad escolar.
- Las reacciones alérgicas aparecen en las 2 horas siguientes a la ingestión del alimento; pueden afectar a uno o varios órganos y son una causa frecuente de anafilaxia (reacción alérgica grave).
- El tratamiento consiste en evitar el alimento y disponer de una medicación de rescate para tratar una eventual reacción, que incluye la adrenalina en los pacientes que ya han sufrido anafilaxia con anterioridad o presentan riesgo de sufrirla.
- La dieta de evitación supone una vigilancia continua, pero aun así, pueden aparecer reacciones alérgicas accidentales impredecibles en cuanto a su aparición, gravedad y desenlace, lo que genera incertidumbre, ansiedad y estrés, y afecta negativamente la calidad de vida y las relaciones sociales del individuo alérgico y de todo su entorno familiar.
- El desarrollo de opciones terapéuticas curativas en los casos de alergia a alimentos, como la inmunoterapia, reducirá su impacto psicosocial negativo.

■ ¿QUÉ ES LA ALERGIA A ALIMENTOS?

Los alimentos son sustancias ajenas a nuestro organismo que nos proporcionan, además de nutrientes, satisfacción y sensaciones gratificantes. La respuesta normal a la ingestión de los alimentos es la tolerancia. En las personas con cierta predisposición genética (ato-

pia), el sistema inmunitario puede generar una alergia alimentaria, es decir, una respuesta alterada que desencadena la aparición de efectos nocivos con uno o varios alimentos.

Bajo el concepto de alergia alimentaria se engloban reacciones producidas por diferentes mecanismos inmunológicos. El más frecuente es el mediado

por anticuerpos del tipo IgE, que producen reacciones inmediatas. También existen respuestas inmunológicas mediadas por células que producen manifestaciones tardías, tanto cutáneas (dermatitis atópica) como digestivas (p. ej., enfermedades digestivas eosinofílicas, enterocolitis, enfermedad celíaca, etc.). En ocasiones ambos tipos de respuestas inmunes están asociadas.

■ ¿ES LO MISMO ALERGIA QUE INTOLERANCIA?

La alergia es una respuesta inmunológica alterada a los alimentos, que algunos individuos generan y que, al ingerirlos presentan efectos nocivos, reacciones adversas. Las intolerancias se parecen a las alergias alimentarias en la medida en que afectan solamente a un número reducido de personas y a que son debidas también a una respuesta particular al alimento, aunque no se producen por un mecanismo inmunológico. Normalmente son debidas a alteraciones en la digestión o en el metabolismo de los alimentos, generalmente por déficit enzimáticos, o a una susceptibilidad particular que algunas personas presentan frente a ciertos componentes normales de los alimentos (p. ej., histamina).

El ejemplo más notable de diferencia entre alergia e intolerancia se halla en la leche. Hay individuos que presentan alergia a la leche porque su sistema inmunitario ha generado anticuerpos IgE frente a determinadas proteínas de la leche. Los intolerantes a la leche carecen de la lactasa intestinal, la enzima que digiere la lactosa (un azúcar natural de la leche), de manera que al tomar leche, la lactosa presente no es adecuadamente metabolizada por el epitelio intestinal y llega al colon, donde es fermentada por la flora bacteriana y los gases producidos desencadenan las manifestaciones digestivas.

■ ¿CÓMO APARECE UNA ALERGIA A LOS ALIMENTOS?

La alergia a los alimentos es el resultado de un fallo en la tolerancia inmunológica, y resulta de la interacción de múltiples factores genéticos y ambientales. La carga genética del individuo es un factor determinante, pero también son factores de riesgo la alteración de la barrera mucosa intestinal y de la barrera cutánea, la alteración o reducción de la exposición microbiana en la infancia, el retraso en la introducción de los alimentos alergénicos en la dieta o los niveles bajos de vitamina D.

Cuando falla la tolerancia, el sistema inmunitario produce una respuesta de anticuerpos IgE frente al alimento. Esta respuesta IgE (sensibilización) se genera

en el intestino, en la piel o en el aparato respiratorio. Los anticuerpos IgE se fijan en la superficie de unas células, los mastocitos y basófilos. Los mastocitos se encuentran en la piel y en la mucosa respiratoria y digestiva, mientras que los basófilos circulan en la sangre. Cuando el individuo vuelve a ingerir el alimento, el alérgeno se une a la IgE de superficie de estos mastocitos y basófilos que se activan y liberan histamina y otras sustancias inflamatorias responsables de los síntomas que aparecen en las reacciones alérgicas.

En ocasiones la alergia a los alimentos puede aparecer como consecuencia de una alergia respiratoria a pólenes o ácaros, o de una alergia al látex. Estos sujetos se sensibilizan inicialmente a los inhalantes, por vía respiratoria, o al látex, por vía cutánea y/o respiratoria, y generan anticuerpos IgE que también se unen a alérgenos de los alimentos (reactividad cruzada), de manera que cuando el individuo ingiere ese alimento posteriormente presenta reacciones alérgicas. Se producen entonces asociaciones características (también llamadas síndromes de reactividad cruzada) de alergia a pólenes y alimentos de origen vegetal, de alergia a ácaros y mariscos, y de alergia al látex y frutas.

■ ¿ES FRECUENTE LA ALERGIA A LOS ALIMENTOS?

La población general percibe la alergia a los alimentos como un problema de salud importante, aunque solo alrededor de un tercio de las reacciones se confirman tras su estudio alergológico. De los estudios epidemiológicos en los que se confirma el diagnóstico, se estima que la alergia a los alimentos afecta del 1 al 3 % de la población general, y que es más frecuente en los niños menores de 3 años, en los que puede llegar a afectar hasta al 8 %.

En las últimas décadas ha aumentado la frecuencia y gravedad de la alergia a los alimentos. En EE. UU. y Reino Unido se ha producido un aumento en la frecuencia de alergia al cacahuete y a los frutos secos, y de las visitas a urgencias por anafilaxias a alimentos. En España se han triplicado los diagnósticos de alergia a alimentos en poco más de dos décadas, y se ha observado un aumento de las anafilaxias por alimentos, especialmente en la población infantil.

■ ¿CUÁLES SON LOS PRINCIPALES ALIMENTOS QUE PRODUCEN ALERGIA?

Los alimentos que con más frecuencia inducen reacciones alérgicas son la leche, el huevo, el cacahuete, los



Algunos de los principales alimentos que producen alergia.

frutos secos, las frutas, el pescado, el marisco, la soja, el trigo y las legumbres. La importancia relativa de estos alimentos varía con la edad y el área geográfica, lo que viene determinado por las costumbres alimentarias, la aerobiología de la zona y las interacciones entre factores genéticos y medioambientales.

La leche de vaca y el huevo son los alimentos que producen alergia con mayor frecuencia en los niños menores de 3 años en todos los países occidentales. A ellos les sigue la alergia a cacahuete y a los frutos secos, que debutan habitualmente en edad escolar.

Las costumbres alimentarias pueden favorecer ciertos patrones de alergias a alimentos como, por ejemplo, la mayor frecuencia de alergia al cacahuete en EE. UU. y en el Reino Unido, al pescado en España, Japón o Islandia, al sésamo en Israel, o al alforfón en Japón con el que preparan sus tradicionales fideos.

La aerobiología también puede condicionar las alergias a alimentos observadas en una determinada área geográfica, por aparición de síndromes de reactividad cruzada. En zonas costeras con elevada presencia de ácaros, se observa con frecuencia la alergia a crustáceos, aunque ésta también puede estar favorecida por su mayor consumo. Los individuos alérgicos al polen (abedul, gramíneas, artemisa) presentan con frecuencia alergia a alimentos vegetales asociada, generalmente a frutas frescas y frutos secos. Si tenemos en cuenta que la alergia respiratoria puede llegar a afectar al 25 % de la población, y que alcanza su máxima incidencia en adolescentes y adultos jóvenes, es fácil entender que en estos grupos de edad las principales alergias a alimentos

son las asociadas a las polinosis, con las frutas frescas y los frutos secos a la cabeza, siendo las más frecuentes, el melocotón, la manzana, la avellana y la nuez.

■ ¿LA ALERGIA A LOS ALIMENTOS ES PARA TODA LA VIDA?

Las alergias a la leche, el huevo, la soja y los cereales, que aparecen en los lactantes, suelen desaparecer de forma espontánea. A los 5 años de edad cerca del 80 % de los niños alérgicos a la leche y más del 50 % de los alérgicos al huevo han superado su alergia. Sin embargo, la alergia al cacahuete y a los frutos secos remite solo en uno de cada cinco pacientes. El resto de alergias a alimentos son persistentes en la mayor parte de los pacientes, aunque no se puede precisar con qué frecuencia remiten debido a la escasez de estudios de seguimiento a largo plazo.

■ ¿CÓMO SE MANIFIESTA UNA ALERGIA A LOS ALIMENTOS?

Las reacciones alérgicas aparecen en las 2 horas siguientes a la ingestión del alimento, generalmente en los primeros 30-60 minutos. Pueden afectar a uno o varios órganos, e incluyen la piel, el tracto digestivo, el respiratorio y el sistema cardiovascular. Las manifestaciones clínicas más frecuentes son las cutáneas, generalmente en forma de urticaria. Las reacciones localizadas en la mucosa oral y faríngea que se manifiestan con prurito local (o síndrome de alergia oral) son muy frecuentes, especialmente en adultos con alergia a alimentos vegetales asociada a alergia al polen. En tercer lugar en frecuencia aparece la clínica digestiva (vómitos, dolor abdominal, diarrea). También puede aparecer afectación respiratoria en forma de rinitis y broncoespasmo. Este último se observa generalmente en el contexto de anafilaxias en individuos asmáticos; puede ser muy grave, y suele ser la causa de muerte en las reacciones por alimentos de desenlace mortal.

La gravedad de una reacción depende de múltiples factores relacionados con el alérgeno alimentario (principalmente su estabilidad al procesado y digestión), de la respuesta inmunológica del paciente, de si presenta otras enfermedades de riesgo asociadas (p. ej., cardiovasculares, asma, infección aguda), y de su capacidad de compensación. Además, se han identificado una serie de *cofactores de alergia alimentaria* que, asociados a la ingestión del alimento responsable, son necesarios para la aparición de una reacción alérgica o para agravarla. Entre estos cofactores se encuentran



La dieta de evitación es el pilar fundamental del tratamiento para controlar futuras reacciones.

el ejercicio físico, el ayuno prolongado, la menstruación o la toma previa o simultánea de alcohol o antiinflamatorios no esteroideos.

■ ¿PUEDEN SER GRAVES LAS REACCIONES ALÉRGICAS A LOS ALIMENTOS?

La anafilaxia es la forma más grave de presentación de una alergia a los alimentos y es una urgencia médica. Es una reacción alérgica generalizada con afectación multisistémica debida a la liberación masiva de mediadores de mastocitos y basófilos. Aparece a los pocos minutos de la ingestión del alimento, incluso de trazas, y progresó muy rápidamente. Las personas alérgicas pueden desarrollar prurito generalizado, urticaria, angioedema, edema laríngeo, broncoespasmo, dolores abdominales, vómitos, diarrea, arritmias cardíacas, hipotensión y shock.

La anafilaxia es, afortunadamente, poco frecuente: tiene una incidencia (por cualquier causa) de 7 a 112 casos/100.000 habitantes-año y una baja mortalidad en nuestro entorno (menos de 0,05 casos/100.000 habitantes-año). En los últimos 15 años ha aumentado la frecuencia de anafilaxias, pero no la mortalidad. Aproximadamente 1/3 de las anafilaxias son producidas por alimentos, aunque en niños, adolescentes y adultos jóvenes la frecuencia es mayor. Los alimentos implicados con mayor frecuencia son el cacahuete, otros frutos secos, los mariscos, las semillas, las frutas frescas, el apio, el huevo y la leche.

Los principales factores de riesgo en las anafilaxias muy graves o de riesgo vital son la presencia de asma previo, la ingestión inadvertida (alérgenos ocultos), la incapacidad para reconocer los síntomas de la reacción o la negación de los síntomas (más frecuente en adolescentes y adultos jóvenes), y el retraso en la administración de un tratamiento adecuado (adrenalina). El perfil más característico de la víctima de una anafilaxia mortal o de riesgo vital es el de un adolescente o adulto joven asmático que ingiere cacahuetes o frutos secos de forma accidental fuera del hogar.

También pueden aparecer anafilaxias por alimentos sin ser ingeridos, solo por exposición por vía cutánea, mucosa —un beso puede ser suficiente— o respiratoria.

■ ¿CUÁNDO ACUDIR AL ESPECIALISTA EN ALERGIA Y PARA QUÉ?

Todas las personas que hayan presentado reacciones adversas con la ingestión de alimentos deben consultar a su médico de familia o a su pediatra, y si estos consideran que las manifestaciones clínicas sugieren una posible reacción alérgica debieran remitir al paciente a un especialista en alergia para su estudio.

A través del estudio alergológico se pretende establecer si la reacción que refiere el paciente es producida por una respuesta inmunológica mediada por IgE al alimento (o alimentos). Además de identificar el alimento (o alimentos) responsable, también se establece el riesgo de que otros alimentos con reactividad cruzada puedan producir reacciones. Como ejemplo: en una persona que ha tenido una reacción tras ingerir lentejas y en quien se confirma la alergia a esta legumbre, es necesario saber si presenta IgE a otras legumbres (p. ej., garbanzos, guisantes, alubias, soja, cacahuetes) y el potencial riesgo de reacciones cruzadas para poder recomendar una correcta dieta de evitación. Es esencial establecer un diagnóstico correcto, puesto que la dieta de evitación es el pilar fundamental del tratamiento para evitar futuras reacciones.

Además de recomendar una dieta de evitación adecuada, el especialista en alergia le prescribirá una medicación de rescate para tratar una eventual reacción accidental, que puede incluir un autoinyector de adrenalina si ha presentado episodios de anafilaxia o está en riesgo de sufrirlos, y le enseñará a reconocer los primeros síntomas de una reacción de modo que pueda administrarse precozmente el tratamiento de rescate.

En los siguientes capítulos el lector encontrará información sobre el diagnóstico y dietas de evitación de las diferentes alergias a alimentos.

■ ¿DURANTE CUÁNTO TIEMPO HAY QUE REALIZAR UNA DIETA DE EVITACIÓN?

Con la evaluación alergológica inicial y en las sucesivas, el paciente es informado de las probabilidades de persistencia o resolución de su alergia alimentaria. En las alergias transitorias, como sucede a menudo con las alergias a la leche y el huevo que debutan en el primer año de vida, la dieta de evitación y llevar consigo el tratamiento de rescate deben seguirse durante meses o años, hasta la remisión espontánea de la alergia. En las alergias persistentes, y mientras no exista un tratamiento curativo, ambas recomendaciones deben considerarse "para siempre".

En ciertas personas (niños con alergias persistentes a leche, huevo y/o cacahuete, fundamentalmente) puede estar indicada la inmunoterapia con el alimento. Se considera un tratamiento largo, no exento de riesgos, que modula la respuesta inmunológica, aumenta la cantidad de alimento tolerada y protege frente a reacciones accidentales. En algunos casos de alergias graves persistentes se ha utilizado un anticuerpo anti-IgE con resultados prometedores. En los siguientes capítulos de alergia a alimentos se puede recabar más información sobre la inmunoterapia con alimentos y el uso de anti-IgE.

■ ¿ES FÁCIL LLEVAR A CABO UNA DIETA DE EVITACIÓN?

Evitar exponerse accidentalmente a los alérgenos parece una recomendación sencilla, pero nada más lejos de la realidad. Es un reto al que los consumidores alérgicos y sus familias se enfrentan a diario. Una correcta dieta de evitación supone una vigilancia continua para evitar alérgenos presentes u "ocultos" en alimentos procesados. Deben verificar el etiquetado de todos los alimentos y la composición de las comidas que realizan fuera del hogar, para saber si son seguros.

La información sobre alérgenos presente en el etiquetado de los alimentos está regulada en numerosos países. La legislación vigente en la Unión Europea exige que se listan los 14 alérgenos que se recogen en la figura 1, cuando se utilizan como ingredientes en cualquier alimento (envasado o no) y en la restauración. Estos 14 alérgenos de declaración obligatoria cubren la mayor parte, pero no todos los posibles alérgenos alimentarios.

Además de la presencia declarada de un alérgeno alimentario, los consumidores alérgicos a alimentos se encuentran con el *etiquetado precautorio de alérgenos* (EPA). El EPA es utilizado por la industria para comu-



Se debe verificar el etiquetado de todos los alimentos para saber si son seguros.

nir la posible presencia involuntaria de un alérgeno en un alimento. El EPA no está regulado, es voluntario, no se cuantifica la cantidad de alérgeno, y utiliza términos como "puede contener X", "contiene trazas de X", "fabricado en una planta en la que se procesa X", etc., que no se deben interpretar como diferentes niveles de alérgeno ni de riesgo. El EPA se ha extendido progresivamente, lo que reduce las opciones para los consumidores alérgicos, y puede generar confusión, frustración y desconfianza, ya que es a menudo interpretado como un etiquetado defensivo.

A pesar de la regulación sobre el etiquetado de alérgenos y de seguir una dieta de evitación correcta, del 30 al 50 % de los individuos alérgicos a alimentos presentan reacciones accidentales. Esto da una idea de la magnitud de esta enfermedad en términos de seguridad alimentaria.

■ ¿ES FÁCIL IDENTIFICAR UNA REACCIÓN ALÉRGICA GRAVE Y SABER CUÁNDO ADMINISTRARSE LA ADRENALINA?

Esta es una de las cuestiones que más dudas, preocupación y ansiedad generan en las personas alérgicas, y en los padres de niños alérgicos, ya que son ellos los que deben identificar los síntomas en sus hijos. A pesar de haber recibido una formación por parte de su especialista en alergia, e incluso después de haber sufrido una anafilaxia previamente, es difícil saber si los primeros síntomas que aparecen son el inicio de



1. **Cereales que contienen gluten** (p. ej., trigo, centeno, cebada, o sus híbridos) y productos derivados
2. **Crustáceos** y productos derivados
3. **Huevos** y productos derivados
4. **Pescados** y productos derivados
5. **Cacahuetes** y productos derivados
6. **Soja** y productos derivados
7. **Leche** y productos derivados (incluyendo la lactosa)
8. **Frutos secos** (p. ej., almendra, avellana, nuez, anacardo, pecana, nuez de Brasil, pistacho, macadamia) y productos derivados
9. **Apio** y productos derivados
10. **Mostaza** y productos derivados
11. **Sésamo** y productos derivados
12. **Dióxido de azufre y sulfitos** (> 10 mg/kg o 10 mg/L como SO₂)
13. **Altramuz** (lupino)
14. **Moluscos** (gasterópodos, bivalvos y cefalópodos)

Figura 1. Alérgenos alimentarios de declaración obligatoria en la Unión Europea. Directivas 2003/89/CE, 2006/1423/CE y 1169/2011CE

una reacción grave, así como de su velocidad de progresión; de manera que muchas personas dudan sobre si deben o no administrarse el tratamiento de rescate, y cuándo hacerlo. Esto es especialmente frecuente con la adrenalina intramuscular. A menudo pacientes con anafilaxias claras no se administran la adrenalina prescrita a pesar de llevarla consigo, pero sí toman un antihistamínico o corticoide por vía oral y solicitan ayuda médica urgente.

■ ¿CUÁL ES EL IMPACTO PSICOSOCIAL DE LA ALERGIA A ALIMENTOS?

La dieta de evitación supone una vigilancia continua pero, aun así, pueden aparecer reacciones alérgicas accidentales que son impredecibles en cuanto a su aparición, gravedad y desenlace, con lo que el alérgico a los alimentos o sus padres sienten una falta de control de su entorno, que genera incertidumbre, ansiedad y

estrés. Esto afecta negativamente la calidad de vida y las relaciones sociales del paciente alérgico, de sus padres y de todo su entorno familiar.

El alérgico a alimentos tarda más en hacer la compra y tiene menos opciones donde elegir. La vida social implica a menudo el consumo de alimentos, por lo que los alérgicos reducen o dejan de participar en muchos acontecimientos sociales: comidas en casas de familiares o amigos y en restaurantes, y celebraciones de todo tipo. Muchos padres de niños alérgicos a alimentos evitan enviarlos al comedor escolar, y para ello modifican o reducen sus jornadas laborales. También evitan a menudo que acudan a fiestas de cumpleaños, campamentos de verano o ciertas actividades extraescolares. Además, a la incertidumbre y ansiedad asociadas a la posible exposición al alimento al que su hijo es alérgico, se une la de si la persona cuidadora será capaz de manejar adecuadamente la eventual reacción.

Dado que las experiencias tempranas son fundamentales en la salud mental, se ha observado en niños



Figura 2. Impacto psicosocial de la alergia a alimentos

y adolescentes con alergias alimentarias un mayor riesgo de presentar problemas de ansiedad, depresión y dificultades para relacionarse. En numerosas ocasiones, suelen notar un trato diferenciado tanto en el ambiente familiar como en el escolar, sienten a menudo aislamiento social y, con frecuencia, han experimentado acoso escolar por parte de otros alumnos (figura 2).

Para mejorar tanto los aspectos de seguridad alimentaria como la calidad de vida de los individuos alérgicos a alimentos, es necesario proporcionar una educación adecuada en alergia alimentaria a toda la sociedad, y no solo a los pacientes y a sus familiares más cercanos.

■ BIBLIOGRAFÍA

- AESAN, AGENCIA ESPAÑOLA DE SEGURIDAD ALIMENTARIA Y NUTRICIÓN. http://www.aecosan.msssi.gob.es/AECOSAN/web/para_el_consumidor/ampliacion/alerгias.htm.
- ALERGOLÓGICA 2015. https://www.sefac.org/sites/default/files/2017-06/alergologica_2015_web-1.pdf.
- DÁVILA GONZÁLEZ, I. J., I. JÁUREGUI PRESA, J. M. OLAGUIBEL RIVERA, y J. M. ZUBELDIA ORTUÑO. *Tratado de Alergología*. 2.^a ed. Madrid: Ergon, 2016.
- DUNNGALVIN, A., K. BLUMCHEN, F. TIMMERMANS, et al. «APPEAL-1: A multiple-country European survey assessing the psychosocial impact of peanut allergy». *Allergy*, 75 (2020): 2.899-2.908.
- EFSA, EUROPEAN FOOD SAFETY AUTHORITY. <http://www.efsa.europa.eu/>.
- METCALFE, D. D., H. A. SAMPSON, R. A. SIMON, y G. LACK. *Food allergy. Adverse reactions to foods and food additives*. 5.^a ed. John Wiley & Sons, 2014.

CAPÍTULO 21 La alergia a la leche

Dra. María Dolores Paloma Ibáñez Sandín

Médico especialista en Alergología. Jefe de Servicio de Alergología del Hospital Infantil Universitario Niño Jesús, Madrid

RESUMEN

- La leche humana es el alimento específico de las crías humanas. La leche de vaca o las fórmulas adaptadas de sustitución muestran diferencias estructurales en sus proteínas con respecto a la leche humana y pueden inducir una respuesta alérgica.
- La alergia a las proteínas de leche de vaca (APLV) se inicia en los primeros meses de la vida del niño, coincidiendo con la introducción de fórmulas adaptadas de leche de vaca. Su evolución natural es llegar a tolerar la leche durante los primeros años de vida. Sin embargo, un 10-15 % de los niños con alergia a la leche siguen siendo alérgicos después de los 8 años.
- En general, la alergia a la leche de vaca implica también alergia a la de cabra y oveja.
- El diagnóstico de la APLV mediada por IgE está basado en la historia clínica con la demostración de IgE específica frente a sus proteínas.
- En ocasiones, la existencia de IgE específica no es suficiente para establecer que el paciente es alérgico a leche, y la alergia a leche debe confirmarse o descartarse mediante prueba de exposición controlada. Esta prueba es siempre necesaria en el evolutivo para confirmar la instauración de tolerancia a la leche.
- Las reacciones alérgicas más habituales son las mediadas por IgE, pero existen otras con otro mecanismo inmunológico con participación digestiva exclusiva, que son frecuentes en los primeros meses de la vida.
- El tratamiento indicado es la dieta de evitación de leche de vaca y otros mamíferos herbívoros, así como de todos los alimentos lácteos o que contengan proteínas de la leche.
- La inmunoterapia oral con leche es un tratamiento activo prometedor, que modula la respuesta inmunológica, aumenta el umbral de tolerancia a leche y evita reacciones alérgicas por ingestiones accidentales.

■ ¿QUÉ ES LA LECHE?

La leche es una secreción *nutritiva* de color blanquecino opaco producida por las glándulas mamarias de las hembras de algunas especies de animales, que las definen como mamíferos. La principal función de la

leche es la de nutrir a las crías hasta que son capaces de digerir otros alimentos, protegiendo su tracto gastrointestinal contra patógenos, toxinas y otras afecciones inflamatorias. Está compuesta principalmente por agua y, en menor proporción por iones (sales, minerales y calcio), hidratos de carbono (lactosa), materia

grasa, proteínas y vitaminas. La leche de los mamíferos domésticos (principalmente la de vaca, pero también de oveja, cabra, yegua, camella, etc.), debido a su alto poder nutritivo, forma parte de la alimentación humana diaria en la mayoría de las civilizaciones. La composición de la secreción láctea es específica de la especie y se adapta en cada caso a las necesidades de crecimiento de sus crías.

La leche de mujer es el alimento específico y, por tanto, el más adecuado para el bebé durante los primeros meses de su vida. Su contenido en proteínas es de 0,9-1,1 g/100 ml, con un 60 % de proteínas séricas (suero de la leche), y un 40 % de caseína. Cuando la mujer no puede mantener la lactancia, la alimentación del bebé se sustituye total o parcialmente por *leche de vaca adaptada*. La leche de vaca tiene un contenido mucho mayor en proteínas (3-3,5 g/100 ml). Las caseínas constituyen el 80 % del total y las proteínas del suero representan el 20 %; todas excepto la beta-lactoglobulina (BLG), están presentes en la leche de mujer. Con la lactancia artificial, el niño recibe una fórmula adaptada de leche de vaca, con una proporción de proteínas séricas, caseínas, lípidos, sales y vitaminas que se asemeja a la de la leche humana, pero con diferencias estructurales en sus proteínas.

■ ¿QUÉ ES LA ALERGIA A LA LECHE?

La alergia a la leche de vaca es una reacción adversa del organismo de base inmunológica, frente a las proteínas de este alimento. En ocasiones se la nombra por sus siglas APLV (alergia a proteínas de leche de vaca). Por lo tanto, se trata de una respuesta inadecuada del sistema inmunitario de los individuos alérgicos, que reconocen como extrañas proteínas de la leche, o partes de estas proteínas (denominadas *epítopos* o *determinantes antigenicos*), distintas de las de la leche humana, y que son capaces de inducir una respuesta inmunológica cuando se ingiere o se tiene contacto con la leche de vaca. La respuesta inmunológica se puede producir a través de distintos mecanismos:

- *Alergia a leche mediada por IgE*. La alergia más frecuente a la leche se produce a través del anticuerpo llamado inmunoglobulina E (IgE), responsable de reacciones inmediatas (dentro de la primera hora) tras la ingestión.
- *Alergia a leche no mediada por IgE*. En otras ocasiones, la leche puede producir reacciones adversas por mecanismos inmunológicos diferentes, con participación casi exclusivamente digestiva. Este tipo de reacciones se tratan más adelante en este capítulo.

■ ¿ES LO MISMO ALERGIA QUE INTOLERANCIA A LA LECHE?

No. La intolerancia a alimentos incluye las reacciones que no tienen nada que ver con el sistema inmunitario. No hay que confundir las reacciones verdaderamente alérgicas, mediadas o no por IgE, que causan las proteínas de la leche de vaca, con otras reacciones no inmunes, como la *intolerancia a la lactosa* de la leche, que no es una proteína sino un hidrato de carbono (es decir, un azúcar). A causa del déficit congénito o adquirido de la enzima que la digiere en el tubo digestivo, la lactosa puede producir una reacción adversa con síntomas digestivos, que no tienen base inmunológica, por lo que no es una alergia.

■ ¿CUÁLES SON LAS PROTEÍNAS RESPONSABLES DE LA ALERGIA A LECHE DE VACA?

La leche de vaca contiene al menos 25 proteínas distintas entre séricas y caseínas. La caseína es la proteína que se encuentra en la parte sólida de la leche cuando se cuaja. Hay tres tipos de caseínas: alfa (1 y 2), beta y kappa. Las caseínas son los alérgenos mayores o principales de la leche de vaca. Las proteínas séricas se encuentran en la parte líquida de la leche que queda cuando se cuaja. Entre estas proteínas del suero de la leche de vaca, los alérgenos más importantes son la beta-lactoglobulina (BLG) y la alfa-lactoalbúmina (ALA); son alérgenos menos trascendentales las inmunoglobulinas o gamma-globulinas bovinas (BGG) y la albúmina sérica bovina (BSA), que pierde su capacidad de producir alergia cuando se somete a altas temperaturas.

Estas proteínas se encuentran en todos los productos lácteos (quesos, mantequilla, natas para cocinar, yogur, helados, pastelería, etc.).

■ ¿POR QUÉ SE PRODUCE ALERGIA A LA LECHE DE DIFERENTES ANIMALES?

La leche de otros herbívoros (cabra, oveja) utilizada también en la alimentación humana, contiene proteínas con estructura y propiedades biológicas semejantes a las de la vaca, capaces de inducir reacciones alérgicas en la mayoría de los individuos con alergia a la leche de vaca. Esta *reactividad cruzada* es más débil con la leche de otras especies (yegua, burra y camello), de consumo muy raro en nuestro entorno. La alergia a leche de cabra y oveja con tolerancia a la leche de vaca, o viceversa, es

excepcional, pero ha de tenerse en cuenta en el estudio de las reacciones adversas a alimentos.

La asociación de alergia a la carne de vaca es ocasional. Los pacientes con alergia a leche de vaca e IgE específica frente a seroalbúmina bovina (BSA) pueden presentar reacciones con la carne de vacuno, debido al contenido de esta en BSA. Sin embargo, la sintomatología al ingerir carne de vaca es poco frecuente, ya que no se consume cruda, y las altas temperaturas deterioran este alérgeno y lo hacen tolerable para el individuo alérgico.

■ ¿CUÁNDO APARECE LA ALERGIA A LA LECHE DE VACA?

La alergia a la leche de vaca suele aparecer en el primer año de vida. De hecho, es la alergia más frecuente en los lactantes y durante el primer año de vida. En países desarrollados, la frecuencia de alergia a leche de vaca en población infantil se sitúa entre el 2 y el 5 %, lo que implica que al menos dos niños de cada cien, en nuestro país, desarrolla alergia a la leche de vaca en el primer año de vida. La mayoría de los niños supera espontáneamente la alergia a la leche a lo largo de los primeros años de vida, y entre la población adulta la alergia a la leche es excepcional.

El niño frecuentemente presenta síntomas con el primer biberón, pero en ocasiones puede haber tolerado previamente pequeñas cantidades de leche de vaca adaptada.

■ ¿QUÉ PERSONAS PUEDEN PADECER ALERGIA A LA LECHE?

La tendencia a desarrollar alergia suele tener una base hereditaria con predisposición genética, lo que significa que se puede transmitir de padres a hijos a través de los genes. Pero la transmisión de la alergia es poligénica (depende de muchos genes distintos), y en su desarrollo participan también múltiples factores ambientales que determinan que el niño se sensibilice a las proteínas de la leche. Por este motivo, la alergia a la leche de vaca puede presentarse en cualquier individuo, pero se advierte mayor predisposición en los niños con antecedentes familiares de padres o hermanos con enfermedades alérgicas. Sin embargo, también lo pueden presentar niños en cuyas familias no hay ningún miembro alérgico.

No está totalmente establecido si el momento de introducción de la fórmula adaptada de leche de vaca influye en el desarrollo de alergia a este alimento. Ciertos



En nuestro país, al menos dos de cada cien niños desarrolla alergia a la leche de vaca en el primer año de vida.

estudios sugieren que los niños que ingieren leche de vaca en los primeros 14 días de vida presentan menos alergia que los que lo introducen a los 4 meses tras la lactancia materna, y por otra parte, en los lactantes alimentados con fórmulas adaptadas de leche de vaca desde el nacimiento es rara la alergia mediada por IgE.

También se ha implicado a la microflora (o microbiota) intestinal en el desarrollo de tolerancia a la leche. Su composición se establece en las primeras 24 horas de vida; depende de la flora materna, de factores genéticos y ambientales, y puede tener diversos efectos sobre la respuesta inmunitaria. Se ha sugerido que un mayor contenido de lactobacilos y menor de clostridios en la flora intestinal podría proteger frente a la alergia a la leche.

■ ¿CÓMO SE PRODUCE LA ALERGIA A LA LECHE?

La IgE es la inmunoglobulina responsable de las reacciones alérgicas de hipersensibilidad inmediata o de tipo I o mediada por IgE. Este tipo de respuesta se desarrolla en dos fases bien definidas (figura 1):

- *Fase de sensibilización.* El alérgico reconoce las proteínas de la leche como algo extraño y nocivo para el organismo, y pone en marcha diferentes células del sistema inmunitario que hacen que se produzcan grandes cantidades de IgE específica frente a dichas proteínas. Estas moléculas de IgE específica se unen a la superficie de células inflamatorias especializadas (mastocitos y basófilos), distribuidas por

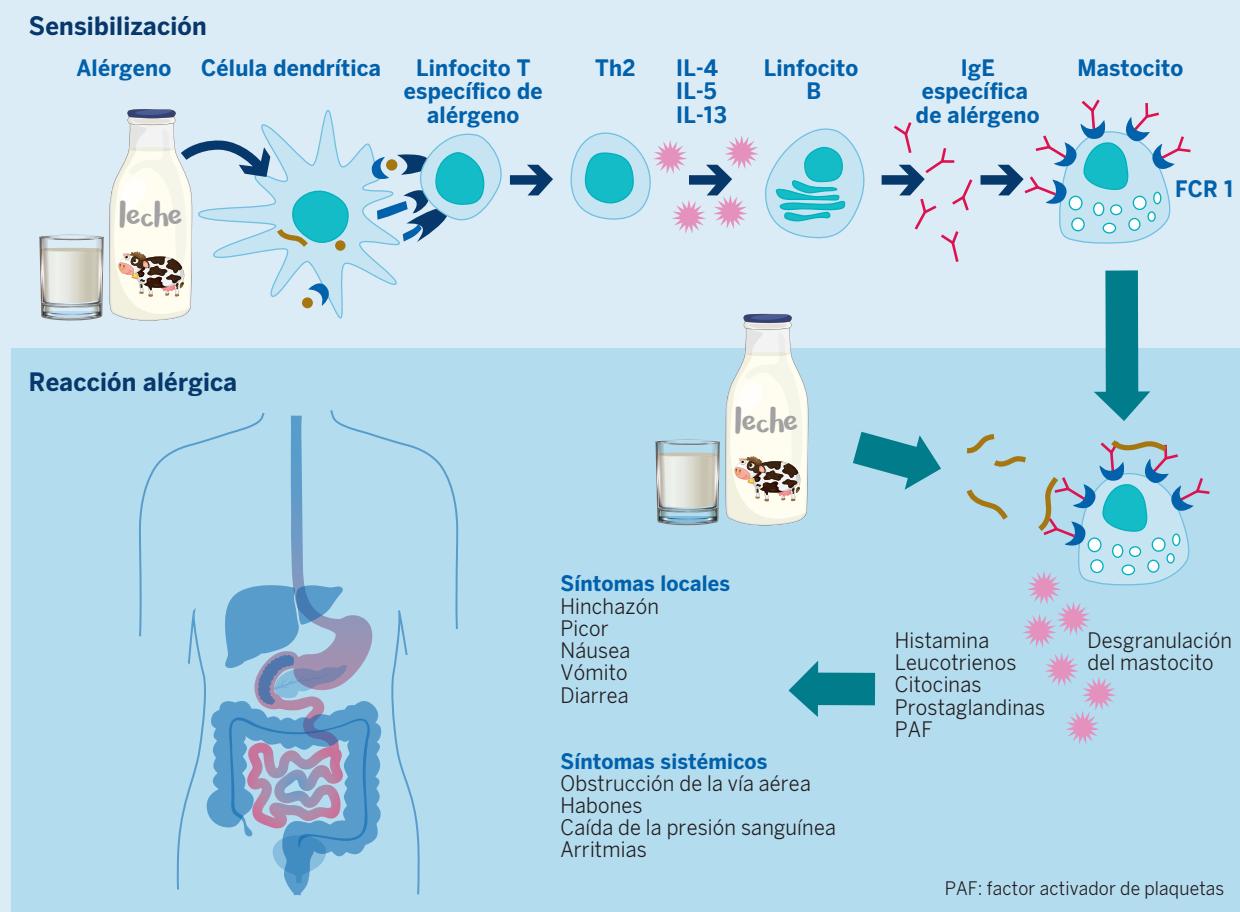


Figura 1. Fases de la reacción alérgica a la leche

todo el organismo. La sensibilización se produce, por lo general, tras un primer o primeros contactos con la leche de vaca ingerida; pero también puede ocurrir intraútero, a través de la lactancia materna, o incluso a través de la piel, sobre todo en niños con piel atópica, por las proteínas lácteas que hay en el ambiente o por la aplicación de cremas que pueden contenerlas. Algunos estudios han atribuido esta sensibilización alérgica a la toma de los biberones que se ofrecen al recién nacido en las primeras horas de vida, hasta que se pueda iniciar una adecuada lactancia materna; pero otros estudios no han podido confirmarlo.

- **Fase de reacción alérgica.** La alergia a leche se manifiesta con las primeras tomas de leche en un lactante previamente sensibilizado. Tras exposición a la leche, los epítotos de sus proteínas se unen al extremo libre de dos o más moléculas de IgE sobre mastocitos y basófilos, produciendo cambios en la permeabilidad de su membrana, con la consiguiente

liberación de histamina y otras sustancias (*o mediadores*), que actúan produciendo los síntomas característicos de alergia, en pocos minutos.

Algunas personas presentan sensibilización “subclínica”; esto quiere decir que aunque tienen IgE específica frente a las proteínas de la leche, pueden tomar leche sin que se produzca una reacción alérgica. Ocurre sobre todo en niños que han sido alérgicos, en su evolución natural a la tolerancia de la leche: la mayoría de los niños que tienen alergia a la leche mediada por IgE puede desarrollar tolerancia, aun persistiendo anticuerpos en su organismo.

■ ¿CÓMO SE MANIFIESTA LAALERGIA A LA LECHE MEDIADA POR IgE?

Como en otras alergias alimentarias, las manifestaciones son diversas y de gravedad variable dependiendo

Tabla 1. Signos y síntomas de alergia inmediata a la leche de vaca

Signos	Síntomas
Cutáneos	<ul style="list-style-type: none"> Locales <ul style="list-style-type: none"> • Prurito • Eritema perioral • Urticaria perioral • Edema de labios Generalizados <ul style="list-style-type: none"> • Urticaria generalizada • Prurito generalizado • <i>Rash</i> (erupción de pequeños elementos) • Edema de párpados u otras partes del cuerpo • Exacerbación de la dermatitis atópica
Digestivos	<ul style="list-style-type: none"> • Prurito orofaríngeo • Edema lengua/faríngeo* • Disfagia* (dificultad para tragar) • Náuseas, vómito • Dolor abdominal • Diarrea
Respiratorios	<ul style="list-style-type: none"> • Rinitis • Conjuntivitis • Disfonía* • Tos persistente*. • Dificultad respiratoria* • Sibilancias torácicas* • Asma*
Anafilaxia	<ul style="list-style-type: none"> • Intensa dificultad respiratoria* • Estridor inspiratorio/edema laríngeo* • Síntomas/signos de hipotensión* (mareo) • Hipotensión arterial* • Disminución de conciencia*
Otros	<ul style="list-style-type: none"> • Rechazo del alimento • Irritabilidad con las tomas de fórmula adaptada

*Síntomas con riesgo de reacciones graves o anafilácticas.

del grado de sensibilización y de la cantidad de alimento ingerido (tabla 1).

Ninguno de los síntomas que produce es exclusivo de la alergia a leche. Los pacientes con niveles de IgE específica muy elevados pueden sufrir reacciones graves con cantidades muy pequeñas. La clínica se presenta habitualmente de forma inmediata, dentro de los 30 primeros minutos o pocas horas, tras el contacto o ingestión de la leche. En ocasiones se presenta en presencia de cofactores favorecedores, como el ejercicio físico o el tratamiento con antiinflamatorios no esteroideos (AINE).

Los síntomas pueden afectar a uno o varios órganos al mismo tiempo:

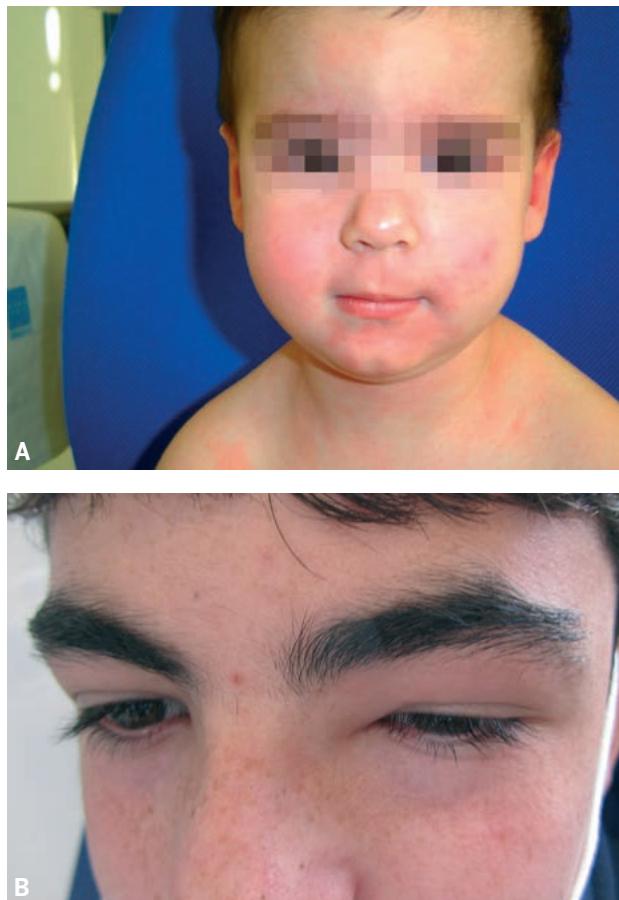


Figura 2. Reacción alérgica a la leche: A) Urticaria local y B) Angioedema palpebral

- **Síntomas cutáneos** (prurito/urticaria/angioedema) son los más frecuentes y están presentes en el 70 % de las reacciones. El prurito (picor) puede iniciarse ya en la boca y suele acompañarse de eritema o enrojecimiento de la piel con habones; a veces aparecen solo alrededor de la boca, pero también puede afectar al cuello o zonas de contacto de la piel con el alimento (figura 2A). Los habones (o *urticaria*) pueden generalizarse y afectar a todo el cuerpo e incluso puede aparecer *angioedema* o hinchazón de labios, párpados, pabellones auriculares y/o de pies y manos (figura 2B). La dermatitis atópica puede empeorar en el curso de la reacción alérgica.
- **Síntomas digestivos.** El más frecuente es el vómito, pero también pueden presentar dolor abdominal y diarrea. La dificultad para tragar puede ser el inicio de una reacción grave.
- **Síntomas respiratorios.** La rinitis o el asma suelen formar parte de reacciones generalizadas. Sin embargo, los pacientes alérgicos a la leche pueden presentar rinitis aislada, que a menudo puede pasar desapercibida para los padres; además, la leche es

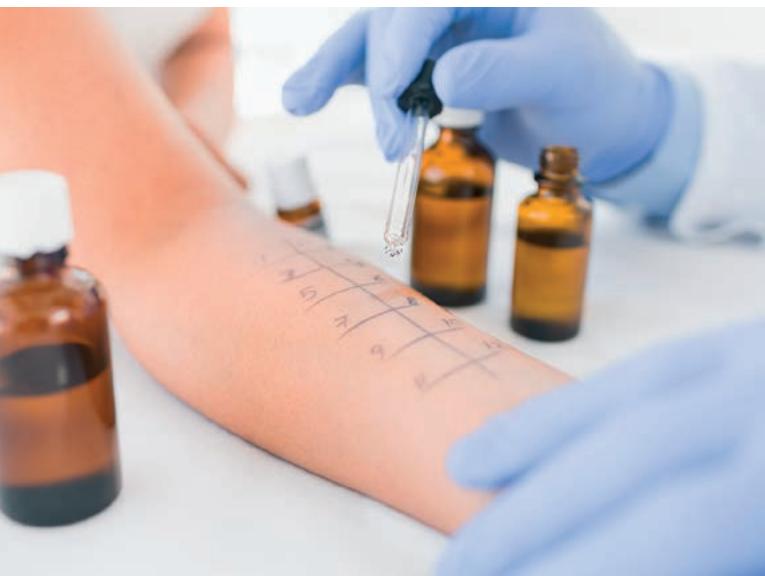


Figura 3. Prueba intraepidérmica o *prick-test* con leche, proteínas y otros alimentos

el alimento que con más frecuencia produce asma aislado. La aparición de broncoespasmo (cierre de los bronquios) que se manifiesta como tos persistente, sibilancias y/o disnea, es más común entre los niños asmáticos, y padecer asma constituye además un factor de riesgo para el desarrollo de las reacciones más graves, bien de tipo respiratorio aislado (broncoespasmo grave, edema laríngeo), o bien en el contexto de anafilaxia.

- **Anafilaxia.** Las reacciones anafilácticas son generalizadas, con participación de más de dos órganos o sistemas, y pueden desencadenar colapso vascular con hipotensión y choque (*shock*) con riesgo para la vida. Todas requieren un tratamiento rápido con adrenalina. Es raro que la anafilaxia aparezca en la primera ocasión de la manifestación de la enfermedad, pero sí se presenta con cierta frecuencia en el curso de la enfermedad tras una exposición accidental a la leche.

■ ¿CÓMO SE DIAGNOSTICA LA ALERGIA A LA LECHE MEDIADA POR IgE?

El diagnóstico de la alergia a la leche se basa en una *historia clínica compatible*, en la demostración de que el paciente está sensibilizado, mediante la detección de IgE específica a la leche y/o sus proteínas alergénicas (BLG, ALA, BGG, BSA, caseína) y, cuando sea necesario demostrar que esa sensibilización tiene expresión clínica, mediante una *prueba de exposición controlada*

o provocación. Sin una historia clínica compatible con alergia a la leche, no está indicado hacer pruebas de detección de IgE específica. En pacientes con reacciones inmediatas de alergia recientes y sintomatología característica, la demostración de anticuerpos IgE específicos frente a las proteínas de la leche suele ser suficiente para un diagnóstico de certeza. La prueba de exposición controlada a la leche es necesaria para confirmar el diagnóstico inicial cuando existen dudas para el diagnóstico.

■ ¿CÓMO SE DEMUESTRA LA EXISTENCIA DE ANTICUERPOS IgE ESPECÍFICOS?

Si el paciente presenta una historia clínica compatible, se debe demostrar que tiene IgE específica a la leche de vaca y/o sus proteínas. La IgE específica se puede detectar mediante pruebas cutáneas y por determinación en el suero del paciente.

- **Pruebas cutáneas.** La prueba *intraepidérmica o prick-test* con leche y sus proteínas nos aporta información inmediata, por lo que es la primera prueba a realizar ante la sospecha de alergia a la leche. Las pruebas cutáneas reproducen pequeñas reacciones de hinchazón (pápula o edema) y enrojecimiento (eritema) en la piel de los individuos que poseen estos anticuerpos (figura 3). Un *prick-test* negativo habitualmente descarta una alergia mediada por IgE en el 97 % de los casos. Un *prick-test* positivo puede confirmar la alergia a la leche en el caso en que el paciente tenga una historia clara y en un pasado próximo. En algunas ocasiones, sobre todo en niños mayores y adultos, un *prick-test* positivo puede significar que existe solo una sensibilización subclínica, es decir asintomática, lo que ocurre con frecuencia en el transcurso de la evolución de la enfermedad, cuando el paciente se hace tolerante.
- **IgE específica sérica.** La IgE específica se puede detectar también en suero por diferentes técnicas, la más habitual denominada CAP® (*coated allergen particle test*). Estas técnicas resultan más costosas que las pruebas cutáneas, y no se dispone de los resultados en el momento. Están indicadas como primera opción en los casos en los que el paciente tenga una enfermedad de la piel que no permita realizar adecuadamente las pruebas cutáneas, o si el paciente está tomando antihistamínicos, que las inhiben. Son un método complementario que permite una determinación cuantitativa de los niveles de IgE específica a la leche y sus proteínas, y orientan sobre el grado y perfil de sensibilización. En grupos de niños de distintas edades, se han esta-



Figura 4. Preparación de la leche para la prueba de exposición controlada

blecido diferentes puntos de corte para el cálculo de la probabilidad de tolerancia. En general, cuanto mayor es el nivel de la IgE específica mayor es la probabilidad de alergia clínica, y los niveles más bajos se asocian a tolerancia. Estas pruebas tienen pues más valor que las pruebas cutáneas a la hora de predecir el resultado de las pruebas de exposición.

■ ¿CUÁNDO ES NECESARIA LA PRUEBA DE EXPOSICIÓN O PROVOCACIÓN CON LECHE?

La prueba de provocación o exposición controlada es la prueba definitiva para confirmar o descartar que el paciente tolera el alimento. Para el diagnóstico inicial en los lactantes con una historia clínica clara y detección de IgE específica a la leche y/o sus proteínas, habitualmente no es necesario realizarla. Está indicada en los casos en los que el paciente no tiene una historia clínica compatible con alergia a la leche o es dudosa, o si no se detecta IgE específica a leche o sus proteínas con una historia compatible.

Durante la evolución del paciente es necesario realizar una prueba de exposición controlada para detectar el momento de tolerancia del alimento. Esta prueba es fundamental para decidir si ya puede introducir la leche y los lácteos en la dieta, tras haber realizado una dieta de exclusión más o menos prolongada. En ocasiones el paciente tolera la leche aunque tenga IgE específica (pruebas cutáneas y/o IgE sérica específica positivas) habitualmente a niveles bajos. La disminución significativa del tamaño de las pruebas cutáneas y de los niveles de IgE específica orientan hacia la necesidad de una prueba de exposición, para valorar la evolución a la tolerancia.

Los pacientes con una prueba de exposición controlada positiva deben seguir una dieta exenta de leche y de sus derivados. Si se comprueba tolerancia en la prueba, es fundamental seguir tomando leche y productos lácteos a diario o casi a diario, sin dejar intervalos largos libres.

■ ¿EN QUÉ CONSISTE LA PRUEBA DE PROVOCACIÓN O EXPOSICIÓN ORAL CONTROLADA A LA LECHE?

Esta prueba consiste en la administración de leche en cantidades crecientes, a intervalos de tiempo establecidos, comenzando por una dosis inferior a la que produjo la reacción al paciente, hasta llegar, en caso de no observarse reacción, a la cantidad equivalente a una ración habitual, en función de la edad del individuo (habitualmente se llega a 180-250 cc) o hasta que el paciente presente una reacción alérgica. En los lactantes, las pruebas de exposición deben realizarse con fórmulas adaptadas de leche de vaca y en la cantidad apropiada para su edad. La prueba puede resultar molesta para el niño, consume tiempo y existe el riesgo de producir una reacción alérgica, por lo que se debe realizar en un medio con suficientes recursos de tratamiento de reacciones alérgicas graves, por personal sanitario especializado y supervisado por un especialista.

Las pruebas de exposición controlada con leche suelen ser *abiertas* (el paciente ve el alimento que se le da) o *a simple ciego* (con la leche enmascarada en otro alimento) (figura 4). La prueba abierta se emplea en el diagnóstico inicial en lactantes y niños de corta edad, pues suelen presentar síntomas objetivos. En niños mayores o si la prueba abierta es dudosa o aparecen

síntomas subjetivos o rechazo del alimento, se puede hacer con la leche enmascarada.

■ ¿CUÁL ES EL PRONÓSTICO DE LA ALERGIA A LA LECHE?

La alergia a la leche de vaca es en la mayor parte de los casos una situación temporal. El pronóstico en los niños es muy favorable. Más del 70 % de los diagnosticados el primer año de vida adquiere tolerancia a lo largo de los tres primeros años. Al año del inicio de la alergia la tolerancia puede establecerse en el 50-60 % de los niños; a los dos años, en el 70-75 %, y a los cuatro, en el 85 %. A partir de los 4-5 años la tolerancia se instaura más raramente, y a partir de los 10 años, la alergia a las proteínas de la leche de vaca todavía persiste en un 10 % de los casos iniciales. Estos últimos suelen ser los niños más alérgicos y con mayor riesgo de presentar reacciones graves por exposición a la leche. Se desconoce su evolución en la edad adulta.

La gravedad de la sintomatología inicial no tiene valor pronóstico en la evolución a la tolerancia. Sin embargo, la persistencia de síntomas graves o su aparición a lo largo de su evolución suelen predecir la persistencia de la alergia.

Los valores iniciales de IgE específica, altos o bajos, no predicen el pronóstico de tolerancia espontánea. Sin embargo, la evolución de las pruebas cutáneas y de laboratorio son muy útiles: el descenso en la respuesta de los *prick-test* y en los niveles de IgE específica pueden predecir la evolución a la tolerancia. Por el contrario, las pruebas cutáneas persistentemente muy positivas y los niveles de IgE específica en ascenso señalan la continuidad de la enfermedad.

Son indicadores de mal pronóstico: la persistencia de la alergia a la leche a partir de los 4 años de edad, la IgE sérica elevada frente a la caseína y la asociación de alergia a otros alimentos.

■ LOS NIÑOS CON ALERGIA A LA LECHE DE VACA ¿PUEDEN PRESENTAR OTROS PROCESOS ALÉRGICOS?

Los niños con alergia a la leche de vaca mediada por IgE suelen llevar asociadas, a lo largo de su vida, otras enfermedades atópicas como la dermatitis o la alergia respiratoria, y también alergia a otros alimentos.

La asociación entre alergia a la leche de vaca y alergia a otros alimentos es alta. La gran mayoría de estos pacientes muestra manifestaciones clínicas de alergia con la leche de cabra y oveja, por lo que también han de

ser excluidas de la dieta. Sin embargo, toleran la carne de vaca cocinada y generalmente no es necesario seguir una dieta de exclusión salvo en casos excepcionales. En el primer año de vida se puede observar sensibilización a otros alimentos aún no ingeridos. La asociación con alergia al huevo es la más frecuente, y ocurre hasta en un 50 % de los casos. La frecuencia de la sensibilización y alergia a otros alimentos (pescado, legumbres, frutos secos y frutas) varía según los hábitos gastronómicos de la población.

Los niños con alergia a la leche de vaca a menudo presentan episodios de broncoespasmo (cierre de los bronquios) acompañando a las infecciones respiratorias en el primer año de vida. Más adelante, pueden presentar asma y sensibilizarse a alérgenos ambientales (ácaros, pólenes, hongos, epitelios de animales), y desarrollar alergia respiratoria en una proporción más elevada que la población general.

■ ¿CÓMO SON LAS REACCIONES ALÉRGICAS A LA LECHE NO MEDIADAS POR IgE?

Son reacciones adversas mediadas por un mecanismo inmunológico (generalmente poco conocido) con participación casi exclusivamente digestiva. Existen diferentes cuadros clínicos:

- *Colitis hemorrágica, colitis alérgica o proctitis benigna.* Aparece sangre roja mezclada con moco en las heces de los niños, que suelen tener buen estado general. Se inicia en el primer semestre de la vida durante la lactancia en niños con alimentación materna o al introducir el biberón de fórmula adaptada. Los síntomas desaparecen espontáneamente al retirar la leche de vaca de la dieta (de la madre si ocurre durante la lactancia materna). Las fórmulas de hidrolizado de proteínas de la leche, es la opción como leche de sustitución. El cuadro remite habitualmente durante el primer año de vida.
- *Enterocolitis inducida por proteínas de la dieta* (también conocida por FPIES, por sus siglas en inglés). Es un cuadro que cursa con vómitos repetidos 60-90 minutos tras la ingestión de leche, con afectación del estado general, distensión abdominal y signos clínicos de hipotensión. Es potencialmente grave. El cuadro suele remitir en 2-4 horas. No se acompaña de IgE frente a la leche. La tolerancia a la leche suele instaurarse por encima de los 2-3 años de vida. Para comprobar tolerancia a la leche a lo largo de su evolución deben realizarse pruebas de exposición estrechamente controladas en un centro hospitalario.

- *Enteropatía por proteínas de leche de vaca.* Es un cuadro de diarrea crónica con distensión abdominal y escasa ganancia ponderal, que desaparece tras la retirada de la leche de la dieta y reaparece con su introducción. No participan anticuerpos IgE.
- *Esofagitis y gastroenteritis eosinofílica.* Son cuadros de diagnóstico cada vez más frecuente, que cursan con infiltración de la pared del tubo digestivo por eosinófilos (un tipo de glóbulos blancos de la sangre). Los síntomas clínicos dependen del nivel de infiltración. La más frecuente es la esofagitis eosinofílica. El paciente suele presentar síntomas similares al reflujo gastroesofágico (paso de contenido gástrico al esófago), dificultad para la deglución e impactación esofágica del alimento, vómitos, dolor abdominal o pérdida de peso. En los niños de corta edad, en ocasiones se manifiesta con rechazo al alimento y prolongación del tiempo que tardan en comer. No es frecuente en el primer año de la vida. Puede acompañarse de IgE específica, pero su participación en la enfermedad no está clara.
- *Hemosiderosis pulmonar o síndrome de Heiner.* Es una rara afección pulmonar caracterizada por tos, fiebre, neumonías de repetición con infiltrados pulmonares cambiantes, estancamiento del crecimiento y anemia.

■ ¿CÓMO SE DEBE HACER EL SEGUIMIENTO DE LOS PACIENTES CON ALERGIA A LA LECHE?

Puesto que la alergia a la leche de vaca suele iniciarse en los primeros meses de vida, una vez establecido un diagnóstico de certeza e instaurada una dieta de exclusión de lácteos, se debe revisar al paciente y valorar de nuevo el estado de sensibilización a los 6 o 12 meses. En caso de duda, se valorará la tolerancia mediante una prueba de exposición al alimento. A partir de los 4 años, la evolución a la tolerancia es más lenta, y las reevaluaciones se podrán realizar en períodos de tiempo más espaciados dependiendo de la historia clínica, del grado de sensibilización o de la respuesta a la prueba de exposición en la última revisión.

■ ¿CUÁL ES EL TRATAMIENTO DE LA ALERGIA A LA LECHE?

La dieta de exclusión de la leche es el único tratamiento eficaz probado hasta la actualidad para todos los pacientes con alergia a la leche de vaca. Estos pacientes deben seguir una dieta exenta de leche de origen ani-

Tabla 2. Dieta de exclusión de leche

Los alérgicos a la leche deben excluir de la dieta:
Leche de vaca, cabra, oveja o cualquier otro animal
Fórmulas adaptadas de leche, leche condensada, leche en polvo o leche evaporada
Quesos frescos o curados, requesón, crema ácida de leche, mantequilla, nata o yogur de leche de cabra, vaca, oveja, búfala, etc.
Batidos, flanes, natillas, zumos con leche
Papillas de cereales y potitos con leche
Productos de pastelería y bollería: tartas, pasteles, galletas, magdalenas, donuts, etc.
Cereales procesados con productos o sólidos lácteos añadidos
Dulces: chocolate con leche, turrón, algunos caramelos, helados, etc.
Fiambres y embutidos: jamón o pavo cocido, patés, salchichas, salchichón, chorizo, lomo, etc.
Otros: diferentes alimentos como el pan, numerosas salsas y pastillas de concentrados de caldo, sopas preparadas y algunas conservas de legumbres
Deben evitar cosméticos y productos de higiene personal con leche:
Jabones y geles de baño
Crema y lociones hidratantes
Evitar productos con los siguientes componentes en el etiquetado, sobre todo en pacientes con reacciones alérgicas graves:
Leche, sólidos lácteos, caseína o caseinatos (H4511, H4512), suero de leche, lactoglobulina o lactoalbúmina y beta-lactoglobulina

mal (vaca, cabra, oveja...); además, deben abstenerse de ingerir productos lácteos (queso, yogur, cuajada, mantequilla, nata, requesón, kéfir, helados, etc.) y alimentos que contengan leche o sus proteínas. La dieta de evitación de leche debe extremarse en pacientes que muestren graves reacciones anafilácticas, que ponen en peligro su vida, y debe prestarse especial atención a la posibilidad de la existencia de alérgenos de leche ocultos en otros alimentos (tabla 2).

En niños con alergia a leche de vaca mediada por IgE y que están en período de lactancia materna, se aconseja continuar con ella. No es necesario eliminar la proteína de leche de vaca de la dieta materna. Si el lactante va a continuar con lactancia artificial, se recurrirá a fórmulas especiales de sustitución que consisten en fórmulas de proteínas extensamente hidrolizadas (con las proteínas fragmentadas sin capacidad de producir alergia). Estas fórmulas son la primera opción en los

Tabla 3. Fórmulas de sustitución para el tratamiento dietético de alergia a las proteínas de la leche de vaca (PLV)

Tipo de fórmula	Procedencia	Características	Indicaciones
Extensamente hidrolizadas de PLV*	Hidrólisis extensa de caseína y/o proteínas séricas	<ul style="list-style-type: none"> • Péptidos < 3.000 Da • Con/sin lactosa 	<ul style="list-style-type: none"> • Formula de elección • Tolerancia 95 % de los alérgicos a PLV
Elementales	Aminoácidos sintéticos basados en el perfil de la leche humana	<ul style="list-style-type: none"> • Sin lactosa. • Suplementadas con polímeros de glucosa y aceites vegetales. 	<ul style="list-style-type: none"> • No tolerantes a fórmulas extensamente hidrolizadas
De soja	Proteínas de soja	<ul style="list-style-type: none"> • Posibles riesgos nutricionales en < 6 meses. • Contienen fitoestrógenos. • Déficit de algunos aminoácidos. 	<ul style="list-style-type: none"> • Indicada en > 12 meses, como segunda opción. • No indicada en alergia a PLV no mediada por IgE.
De arroz	Proteínas hidrolizadas de arroz.	<ul style="list-style-type: none"> • Valor biológico inferior a las PLV. • Suplementadas con ciertos aminoácidos. • Sin estudios nutricionales a largo plazo 	<ul style="list-style-type: none"> • Lactantes < 12 meses que rechacen las fórmulas extensamente hidrolizadas de PLV o no las toleren.

*Las fórmulas con hidrólisis parcial de PLV (péptidos < 10.000- 20.000 Da) no están indicadas en pacientes con alergia a PLV y pueden producir reacciones alérgicas.

lactantes alérgicos a la leche. Contienen proteínas por debajo de 3.000 Da, y están compuestas por hidrolizados de caseína (la mayoría), proteínas del suero o ambas. Son bien toleradas en el 95 % de los lactantes alérgicos, aunque excepcionalmente pueden producir reacciones. En el caso de que el lactante no tolere las fórmulas extensamente hidrolizadas, hay que recurrir a las llamadas *fórmulas elementales*, que contienen aminoácidos sintéticos, polímeros de glucosa y aceites vegetales; con estas fórmulas no existe riesgo de reacción alérgica. Otras alternativas son las *fórmulas de soja*, que no están recomendadas en menores de 6 meses, y las *fórmulas hidrolizadas de arroz*, aunque carecen de estudios nutricionales a largo plazo. Por encima de los 2 años no se recomiendan las fórmulas infantiles, y la alternativa es la leche de soja disponible en los supermercados (tabla 3).

En los casos de alergia a proteínas de la leche no mediada por IgE (proctocolitis, enterocolitis, enteropatía...) se pueden utilizar hidrolizados extensos, pero no están indicadas las fórmulas a base de soja. Las llamadas *fórmulas parcialmente hidrolizadas* no se consideran indicadas en la alergia a la leche de cualquier mecanismo patogénico.

■ ¿QUÉ SON LOS ALÉRGENOS OCULTOS?

La leche tiene un uso muy extendido y las proteínas de leche de vaca son un producto ubicuo. Además de su ingestión directa, o en forma de derivados lácteos, se emplea prácticamente en todos los productos de

repostería y en muchas recetas culinarias de uso habitual (embutidos, salsas y alimentos preparados), que deben ser evitadas cuidadosamente por los pacientes. Además, forma parte de numerosos alimentos procesados como conservante.

La mayoría de los pacientes precisan estar expuestos a una cierta cantidad de leche (que es de declaración obligatoria en los alimentos manufacturados), para desarrollar síntomas. De forma excepcional, ciertos pacientes muy reactivos pueden responder a cantidades muy pequeñas del alimento, a veces solo por inhalación de vapores de leche o de queso, o por ingestión de cantidades por debajo de lo establecido para ser incluidas en el etiquetado como ingrediente. Estas personas pueden reaccionar incluso con alimentos que ni siquiera contienen leche en su composición, pero que se han contaminado con sus proteínas en el proceso de fabricación o manipulación; pueden presentar síntomas por el uso de utensilios de cocina y vajilla contaminados con leche, etc. Por otra parte, aunque, como ya se ha dicho, los alérgicos a proteínas de leche habitualmente toleran la lactosa, algunas personas excepcionalmente alérgicas han llegado a presentar reacciones alérgicas con productos que contenían lactosa de origen lácteo, contaminada por las proteínas de la fuente original.

■ ¿CÓMO SE TRATAN LOS SÍNTOMAS DE LA ALERGIA MEDIADA POR IgE?

Todos los pacientes con alergia a la leche, y sus familiares, deberían informarse sobre los alimentos que no

pueden ingerir y la importancia de la inspección e interpretación del etiquetado, antes de ingerirlos.

Además, los pacientes y/o sus cuidadores deben saber reconocer los síntomas alérgicos y cómo actuar. Las reacciones con prurito (picor) y/o eritema (enrojecimiento) o urticaria local por contacto suelen desaparecer a los pocos minutos tras el lavado de la zona, y no suelen precisar de otro tratamiento. Las reacciones con prurito y urticaria más extensa pueden tratarse con antihistamínicos orales, en las dosis recomendadas según la edad y peso del paciente. Para las reacciones que cursan con broncoespasmo leve, puede ser suficiente la administración de broncodilatadores en aerosol (salbutamol o terbutalina), 2-4 inhalaciones, que se pueden repetir a los veinte minutos. En cualquier caso, el tratamiento debe ser individualizado para cada paciente. Las personas muy alérgicas, que desarrollan reacciones con pequeñas cantidades de leche, pueden comenzar con síntomas leves, que aumentan en gravedad en pocos minutos, y precisan de un tratamiento precoz para evitar el desarrollo de anafilaxia.

En reacciones con intensa dificultad respiratoria o con hipotensión (bajada de la tensión arterial), sensación de mareo o disminución de la conciencia, o en caso de reacciones generalizadas con participación de más de dos órganos o sistemas, la administración inmediata de adrenalina es imprescindible, y el único tratamiento que puede salvar la vida. Se debe administrar en la dosis indicada por su alergólogo. Se dispone de dispositivos precargados de adrenalina con distintas dosis para su autoinyección (figura 5). Es recomendable que cada paciente disponga de, al menos, dos dispositivos de adrenalina. La administración de adrenalina precargada a un menor tiene ciertas peculiaridades que es preciso conocer. Tras su administración es necesario trasladar al paciente al centro sanitario más cercano y/o llamar a emergencias.

Los pacientes y sus familias deben ser informados de los riesgos de contactos inadvertidos, y estar formados para poder reconocer las reacciones que pueden presentar, sobre todo las graves. Es fundamental estar entrenados para saber cuándo y cómo deben administrar los autoinyectores de adrenalina. En el caso de los niños, esta actitud debe extenderse a los cuidadores, profesores (en la escuela o guardería) y a su entorno familiar. Todas estas medidas, además, deben estar incluidas en un *plan de acción* escrito para el tratamiento de las reacciones. Es aconsejable que la escuela disponga de un protocolo de actuación específico para cada niño ante una reacción alérgica, debidamente completado por el alergólogo responsable.



Figura 5. A) Dispositivos precargados de adrenalina. B) Uso del autoinyector de adrenalina en un paciente adulto

■ ¿QUÉ PLAN DE INTRODUCCIÓN DE ALIMENTOS DEBE SEGUIRSE EN LACTANTES CON ALERGIA A LA LECHE DE VACA?

La diversificación de la dieta se debe realizar normalmente, según se acostumbra a hacer en el resto de la población. El niño alérgico a leche irá introduciendo los alimentos según la indicación de su pediatra. Es aconsejable la inclusión de cada nuevo alimento por separado, con intervalos de más de tres días.

En algunos casos, durante el estudio alergológico se puede detectar sensibilización a otro alimento que aún no ha introducido en la dieta, sobre todo a huevo. En estos casos el alergólogo le indicará si es necesario introducirlo por primera vez en una prueba de exposición controlada para comprobar su tolerancia.

■ ¿HAY OTROS TRATAMIENTOS PARA LA ALERGIA A LA LECHE DE VACA?

En las últimas décadas se han llevado a cabo numerosas investigaciones sobre el tratamiento activo de la alergia a la leche de vaca a través de la modulación de la respuesta inmunológica del individuo frente al alimento, lo que se denomina *desensibilización, inducción de tolerancia o inmunoterapia oral*. Este es un tratamiento prometedor que ha mostrado ser eficaz pero no está exento de riesgos, por lo que siempre debe ser realizado por especialistas expertos.

Otros tratamientos, como la terapia con anticuerpos monoclonales anti-IgE, se han mostrado eficaces, aunque no definitivos, y se están probando como terapia combinada con la inmunoterapia oral para disminuir los riesgos de este tratamiento en individuos que muestran reacciones anafilácticas.

■ ¿EN QUÉ CONSISTE LA INMUNOTERAPIA ORAL O INDUCCIÓN DE TOLERANCIA A LA LECHE DE VACA?

La inmunoterapia oral (ITO) consiste en la administración al paciente alérgico de cantidades progresivamente crecientes de leche en intervalos de tiempo establecidos, comenzando con dosis por debajo del umbral de respuesta del individuo. En la mayor parte de los casos, se puede llegar a tolerar una cantidad normal para la edad, que el alérgico debe seguir tomando diariamente para mantener la tolerancia. Se ha demostrado que este tratamiento es eficaz en el 80 % de los niños con alergia a la leche, con mayor éxito en los que tienen IgE específicas no muy elevadas. La inmunoterapia oral con leche disminuye el riesgo de reacciones del paciente frente a las ingestiones inadvertidas, adelanta la instauración de la tolerancia en los niños con alergia transitoria, aumenta el umbral de tolerancia en los niños con alergia persistente, mejora la dieta y el estado nutricional del niño y, por tanto, mejora la calidad de vida del paciente y sus familiares.

Su mecanismo de acción no está por completo establecido, pero se cree que los mecanismos más probables de la ITO para el estímulo y el establecimiento de tolerancia, son la inducción de células T reguladoras (unas células del sistema inmunitario) en respuesta a la leche, y la anergia (fallo de la respuesta) de las células efectoras.

Este tratamiento está indicado preferentemente en los niños con alergia a la leche persistente, mayores de 5 años, aunque también se puede realizar en otros

niños alérgicos a la leche. A pesar de la eficacia demostrada, la inmunoterapia oral con leche no está exenta de riesgo y solo debe llevarse a cabo por especialistas expertos.

■ ¿PUEDE PREVENIRSE LA ALERGIA A LA LECHE DE VACA?

Se ha valorado el efecto de la *dieta exenta de leche de vaca en la madre durante el embarazo y la lactancia* con objeto de prevenir la alergia a la leche en el lactante. Sin embargo, no existen pruebas sobre un efecto protector en el desarrollo de alergia a la leche de vaca en el niño, mientras que estas dietas pueden tener, en cambio, efectos adversos en la nutrición maternofetal.

No son eficaces ni la prolongación de la lactancia materna con dieta exenta de leche, ni la alimentación posterior a la lactancia materna con fórmulas extensamente hidrolizadas de proteínas de leche, con fines preventivos.

En la actualidad, la utilización de las fórmulas *parcialmente hidrolizadas* no se considera indicada en ningún caso, ni para el tratamiento ni en la prevención de la alergia a la leche de vaca.

■ BIBLIOGRAFÍA

- GARCÍA-ARA, M. C. «Alergia a proteínas de leche de vaca». En T. Boyano y M. C. García Ara, eds. *Alergia a alimentos en el niño*. Barcelona: MRA Ediciones, 2013, 29-53.
- DIÉGUEZ PASTOR, M. C., F. MARTÍN MUÑOZ, M. RECHE FRUTOS, et al. «Peculiaridades clínicas de la alergia a los alimentos de origen animal». En I. J. Dávila González, I. Jáuregui Presa, J. M. Olaguibel Rivera y J. M. Zubeldia Ortuño, eds. *Tratado de Alergología*. 2.^a ed., t III. Madrid: Ergon, 2015, 1.023-1.048.
- LUYT, D., H. BALL, N. MAKWANA, et al; Standards of Care Committee (SOCC) of the British Society for Allergy and Clinical Immunology (BSACI). «BSACI guideline for the diagnosis and management of cow's milk allergy». *Clin Exp Allergy*, 44 (2014): 642-672.
- MARTORELL-ARAGONÉS, A., L. ECHEVERRÍA-ZUDAIRE, E. ALONSO-LEBRERO, et al. «Food allergy committee of SEICAP. Position document: IgE-mediated cow's milk allergy». *Allergol Immunopathol (Madr)*, 43 (2015): 507-526.
- MURARO, A., T. WERFEL, K. HOFFMANN-SOMMERGRUBER, et al.; EAACI Food Allergy and Anaphylaxis Guidelines Group. «EAACI food allergy and anaphylaxis guidelines: diagnosis and management of food allergy». *Allergy*, 69 (2014): 1.008-1.025.
- WOOD, R. A. «Oral immunotherapy for food allergy». *J Investig Allergol Clin Immunol*, 27 (2017): 151-159.

CAPÍTULO 22 La alergia al huevo

Dra. Celia Pinto Fernández

Médico especialista en Alergología. Unidad de Alergia Infantil ALPEDIA. Equipo de Pediatría y Adolescencia del Hospital Ruber Internacional, Madrid

Dra. Elena Alonso Lebrero

Médico especialista en Alergología y especialista en Pediatría. Hospital Materno Infantil Gregorio Marañón, Madrid

RESUMEN

- La alergia al huevo de gallina es una reacción adversa causada por un mecanismo inmuno-lógico mediado por la inmunoglobulina IgE (IgE) y los síntomas pueden presentarse por la ingestión, por el contacto o incluso por la inhalación de huevo.
- Los síntomas son los habituales en la alergia a alimentos. No existe una clínica típica para este alimento: lo determinante es la secuencia de aparición de los síntomas tras la toma de huevo en un período de tiempo que oscila entre pocos minutos y algo más de una hora.
- En caso de sospecha, el especialista realizará un estudio alérgico completo que incluya historia clínica, pruebas cutáneas y análisis de sangre para cuantificar IgE frente al huevo y sus proteínas.
- En casos de clínica dudosa o pruebas contradictorias, o cuando se desea valorar la evolución, suele ser necesario añadir una prueba de exposición (o provocación) controlada, que se practica siempre bajo supervisión médica.
- Salvo la prueba de exposición, cualquier tipo de prueba positiva aislada solo indica sensibilización, no alergia.
- Si se confirma el diagnóstico, el tratamiento principal indicado es la dieta exenta de huevo y evitar los productos que lo contienen.
- La evolución espontánea a la curación ocurre al menos en el 75 % de los niños que sufren alergia al huevo en la primera infancia. Esta tolerancia puede ocurrir incluso de forma precoz.
- Para aquellos niños que no superen su alergia al huevo de forma espontánea, existen tratamientos de inmunoterapia (inducción de tolerancia oral) con huevo, que en un 90 % logran la tolerancia total del alimento o, en su defecto, aumentan el umbral de tolerancia, de forma que se pueda llevar una dieta con las mínimas restricciones. Una vez alcanzada la tolerancia, es preciso consumir regularmente huevo para mantenerla.

■ ¿EN QUÉ CONSISTE LA ALERGIA AL HUEVO?

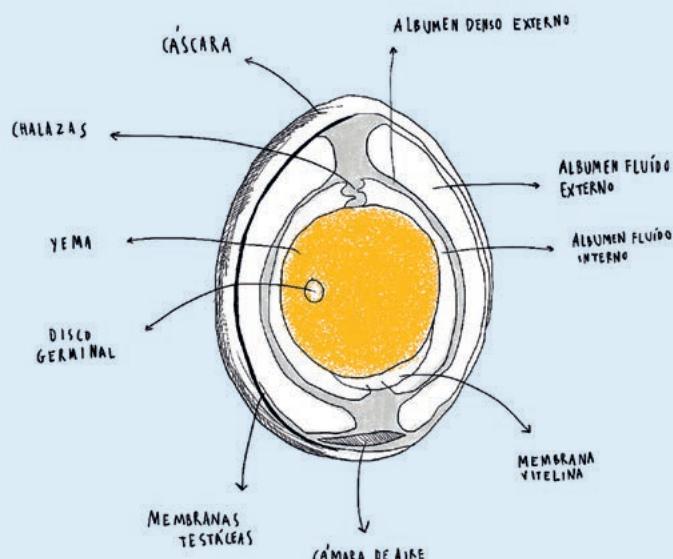
La alergia al huevo es una reacción adversa causada por un mecanismo inmunológico, que se produce por la ingestión y el contacto con huevo de gallina (el consumido habitualmente) u otras aves. Esta reacción se repite cada vez que se tiene un nuevo contacto con huevo, y ocurre solo en las personas que han producido anticuerpos (inmunoglobulinas) de clase IgE dirigidas contra las proteínas de huevo.

Existen además otras reacciones inmunológicas a las proteínas del huevo, producidas por distintos mecanismos y no mediadas por IgE, incluyendo enfermedades como las enterocolitis por proteínas (FPIES por sus siglas en inglés) o la esofagitis eosinofílica, que no se abordan en este capítulo.

■ ¿TODAS LAS REACCIONES CAUSADAS POR HUEVO SON ALÉRGICAS?

La alergia al huevo no guarda ninguna relación con otro tipo de problemas producidos por el consumo de huevo en mal estado. Estas son reacciones adversas

Estructura del huevo



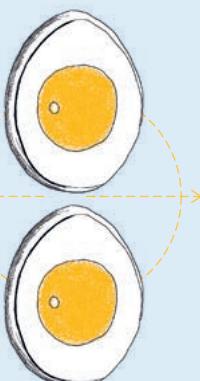
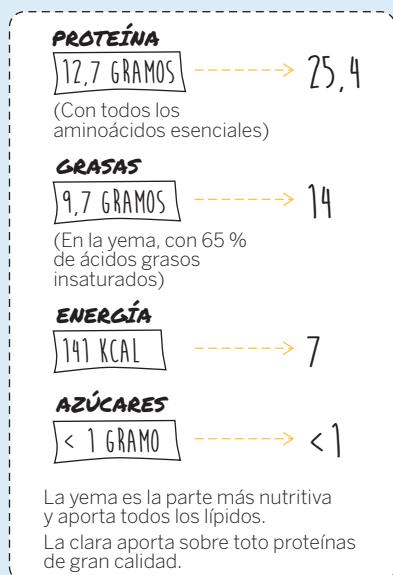
Fuente: Instituto de Estudios del Huevo (www.institutohuevo.com)

Figura 1. Estructura del huevo

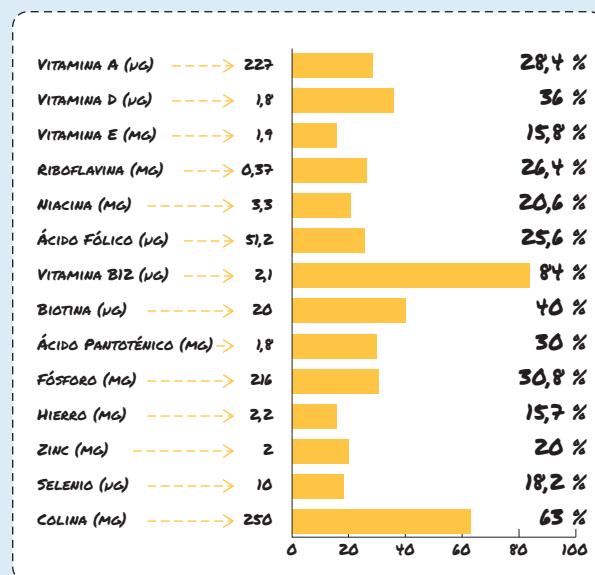
El huevo, tesoro nutricional

Valor nutricional por ración (2 huevos, unos 100 g)

MACRONUTRIENTES → % IR



MICRONUTRIENTES → % IR



IR: ingesta diaria de referencia del nutriente para un adulto medio (8.400 kJ/2.000 kcal)

Fuente: Instituto de Estudios del Huevo (www.institutohuevo.com)

Figura 2. Valor nutricional del huevo

Tabla 1. Tipos de productos del huevo disponibles en el mercado

Huevo natural	Huevo completo con cáscara. El habitualmente consumido en los hogares
Huevo deshidratado	Producto obtenido del huevo sin cáscara, pasteurizado y del que se le ha eliminado el agua
Huevo líquido	Producto obtenido del huevo sin cascara y sometido a pasteurización
Clara deshidratada	Producto obtenido del huevo fresco al que se le ha eliminado la yema y el agua
Clara líquida	Producto obtenido del huevo fresco al que se le ha separado la yema y sometido a pasteurización
Yema deshidratada	Producto obtenido de la yema de huevo pasteurizada y a la que se le ha eliminado parcial o totalmente el agua
Yema líquida	Producto obtenido del huevo fresco sin cáscara, al que se le ha eliminado la clara y sometido al proceso de pasteurización

relativamente frecuentes que ocurren por contaminación del producto con bacterias, y se corresponden con fenómenos de tipo tóxico, con síntomas de diarrea, vómitos, fiebre y, en ocasiones, cuadros generales sépticos graves. Este tipo de cuadro infeccioso provoca síntomas en todos los comensales que hayan consumido el mismo alimento; estas personas no presentarán posteriormente ningún problema cuando tomen huevo en buen estado.

■ ¿QUÉ IMPORTANCIA TIENE EL HUEVO EN LA DIETA?

El huevo es un alimento muy importante por su valor nutritivo y su bajo coste (figuras 1 y 2).

Según datos recientes del Ministerio de Agricultura, Pesca y Alimentación, el consumo de huevo en España es de 16,8 kg per cápita, lo que supone unos 265 huevos por persona y año; la mitad del total de huevos frescos se consume en los hogares (8,4 kg per cápita). Es decir, se consume a partes iguales dentro y fuera de los domicilios, como tal o en derivados.

Los huevos más consumidos en el mundo son los de gallina (92 % del total). En España pueden encontrarse también fácilmente huevos de codorniz, comercializados crudos o como conserva, ya cocidos y envasados; si bien su consumo es bajo.

Los ovoproductos son huevos procesados que se elaboran sometiendo al huevo a un tratamiento de higienización y conservación, y se presentan en forma de líquido o en polvo, como huevo entero o solo una de sus partes, generalmente las claras. Se utilizan en la industria alimentaria (repostería, salsas o platos preparados) y en los comedores colectivos (restaurantes, colegios, hospitales e instituciones) en sustitución del huevo natural con cáscara. En España está prohibido el uso del huevo fresco en la restauración colectiva para cualquier plato cocinado a una temperatura inferior a 75 °C (Real Decreto 1254/1991) (tabla 1).

En nuestras costumbres gastronómicas, el huevo está tradicionalmente presente en muy distintas formas culinarias, se utiliza tanto cocinado como crudo (mayonesas, merengues) o semicrudo, y se consume como tal o como un elemento más en la elaboración de múltiples platos, tanto dulces como salados.

■ ¿LA ALERGIA AL HUEVO ES FRECUENTE?

Se trata de la causa más común de alergia alimentaria en los niños de más de 12 meses. La prevalencia estimada de alergia al huevo oscila entre el 0,5-2,2 % de la población general en los primeros años de vida, con variaciones entre distintos países.

Son muy pocos los casos que se inician después de los 2 años de edad, y es una alergia alimentaria poco común en los adultos. En estos, se describe una prevalencia de casi un 1 % de anticuerpos en la sangre frente al huevo, pero menos de la mitad de estas personas con IgE específica positiva pueden llegar a presentar una reacción alérgica si ingieren huevo.

Entre los motivos de consulta por alergia alimentaria, el huevo es causa del 44 % de las consultas en menores de 5 años y de solo el 10 % en mayores de 5 años.

■ ¿LAS PERSONAS ALÉRGICAS AL HUEVO PUEDEN SER ALÉRGICAS A OTROS ALIMENTOS?

Es muy frecuente que la alergia al huevo se asocie a la alergia a otros alimentos. Esto sucede hasta en el 60-70 % de los casos en algún momento de la vida. Es especialmente frecuente la asociación con alergia a la leche de vaca en los primeros años de vida, de forma habitualmente transitoria; pero también pueden surgir alergias posteriores a otros alimentos (frutas, frutos



En nuestras costumbres gastronómicas, el huevo se utiliza tanto cocinado como crudo o semicrudo.

secos, etc.). Esto puede suceder aunque se haya superado la alergia al huevo.

■ ¿CUÁLES SON LOS SÍNTOMAS DE LA ALERGIA AL HUEVO?

Como todas las alergias alimentarias, puede causar síntomas muy distintos, que oscilan entre un leve picor en la boca y/o la garganta, a otros mucho más graves, hasta el punto de poner en peligro la vida. Estos síntomas suceden en un tiempo corto (menor de una hora) tras la ingestión de huevo.

Los síntomas más habituales son los que tienen lugar en la piel, con enrojecimiento, picor, urticaria (ronchas) alrededor de la boca o generalizada, e hinchazón (edema) de los labios y/o de los párpados. Tampoco son raros los problemas digestivos con vómitos, dolor abdominal y diarrea. Pueden aparecer síntomas respiratorios, con picor de nariz y ojos, estornudos, conjuntivitis y mucosidad líquida, y tos, que pueden seguirse de cambios en la voz, dificultad para respirar y para tragar y

crisis de asma. Estos síntomas en su conjunto son muy graves (*anafilaxia*) y deben ser motivo de tratamiento inmediato y posterior consulta.

■ ¿EXISTEN SÍNTOMAS TÍPICOS DE ALERGIA AL HUEVO?

No, son los cuadros habituales en cualquier alergia a alimentos. Lo más importante es la secuencia y la asociación entre la toma de huevo y la aparición posterior de síntomas en un corto plazo de tiempo.

■ ¿CÓMO SE PRODUCE LA ALERGIA AL HUEVO?

Las reacciones alérgicas se producen en dos fases. La primera se denomina *fase de sensibilización*, y en ella el niño tiene un primer contacto con el huevo que se tolera bien, pero aunque en esta fase no desarrolla ninguna reacción, produce anticuerpos IgE específicos que reconocen las proteínas del huevo como antígeno y preparan al niño para ser alérgico a ellas. Tras esa primera fase, ante ingestiones posteriores de huevo, es cuando la persona sensibilizada sufre la *fase de reacción*, en la que desarrolla la reacción alérgica (v. capítulo 2).

■ ¿CUÁLES SON LOS FACTORES DE RIESGO PARA SER ALÉRGICO AL HUEVO?

El principal factor de riesgo para padecer alergia al huevo es la atopía, o disposición para producir anticuerpos IgE, que se manifiesta por:

- Tener una carga alérgica personal y/o familiar (padres o hermanos).
- Padecer dermatitis atópica en los primeros meses de vida.
- Haber presentado alergia previa a otro alimento.

■ ¿ES POSIBLE DIAGNOSTICAR LA ALERGIA A HUEVO ANTES DE PROBARLO?

En los niños con otra alergia alimentaria previa, a veces se detecta una sensibilización al huevo antes de su introducción en la dieta. Esta sensibilización puede producirse a través de mecanismos diversos:

- Un posible paso de antígeno intraútero durante el embarazo.
- A través de la lactancia materna.

- Contactos cutáneos inadvertidos a través de las manos, besos, etc. de los familiares. Esta sensibilización a través de la piel puede ser decisiva en caso de deterioro de la barrera cutánea, como ocurre en la dermatitis atópica.

La experiencia clínica muestra que casi la mitad de los niños alérgicos a la leche tienen pruebas positivas (cutáneas y séricas) frente al huevo, pero solo algunos de ellos desarrollarán clínica de alergia. En cualquier caso, las pruebas positivas no indican alergia, sino solo sensibilización. No es correcto diagnosticar de alergia si no ha habido reacción alérgica.

Por otra parte, estudios epidemiológicos recientes sugieren que una introducción precoz de algunos alimentos —entre ellos el huevo— podría ser útil para favorecer la tolerancia, y que en cualquier caso no debe evitarse o retrasarse la introducción de alimentos potencialmente alergénicos (huevo, pescado, etc.) en los niños con riesgo de enfermedad alérgica. En este sentido, las Sociedades de Pediatría recomiendan actualmente introducir toda la alimentación complementaria entre los 6 y 12 meses, de forma personalizada.

■ ¿CÓMO SE PUEDE SABER SI ALGUIEN ES ALÉRGICO AL HUEVO?

Se debe sospechar alergia al huevo en aquellas personas que presenten los síntomas descritos tras la ingestión de este alimento. Esta sospecha se confirmará o se descartará tras realizar una consulta al alergólogo.

El especialista realizará un estudio alérgico completo, que incluye la historia clínica con recogida de los síntomas, la realización de pruebas cutáneas con huevo y sus fracciones de proteínas y generalmente, un análisis de sangre que permite conocer cuantitativamente los valores en suero de la IgE específica para las distintas proteínas del huevo, así como valorar su evolución a lo largo del tiempo.

En caso de dudas con la historia clínica y/o con las pruebas, o en los casos en que ha transcurrido demasiado tiempo desde que ocurrió la reacción, puede ser necesario añadir una prueba de exposición —llamada también de provocación—, que se llevará a cabo siempre bajo supervisión médica.

■ ¿EN QUÉ CONSISTE LA PRUEBA DE EXPOSICIÓN/PROVOCACIÓN CON HUEVO?

La prueba de exposición controlada o provocación es en realidad una prueba para valorar la tolerancia. El

propósito que se persigue es valorar si la alergia ha evolucionado a curación y, por tanto, no está indicada si la persona ha presentado un episodio reciente de alergia (pocos meses antes), ni tampoco si, por el contrario, ya está tolerando el huevo.

La metodología de la prueba consiste en que el paciente tome cantidades crecientes de huevo hasta comprobar cómo lo tolera. Se realiza en las mismas condiciones que rigen para todas las pruebas de exposición/provocación con alimentos. Las tomas se dosifican en cantidad y se espacian en el tiempo según unos protocolos individualizados y/o preestablecidos, de modo que pueda observarse si provocan en el paciente alguna reacción. La prueba se termina cuando se llega a la cantidad prevista con buena tolerancia, y se interrumpe o se da por finalizada cuando aparece algún síntoma alérgico, aplicándose el tratamiento necesario en cada caso.

Suele iniciarse con huevo cocido y, en determinados casos sospechosos de gravedad, es preciso comenzar con la yema; en niños la yema es habitualmente bien tolerada, y a menudo puede obviarse. Si no existen problemas con la yema, se sigue con la administración de la clara o del huevo completo.

Se comienza por una pequeña porción, entre $\frac{1}{4}$ y $\frac{1}{16}$ parte, que se va aumentando progresivamente a intervalos de 30 minutos. Las cantidades están protocolizadas, si bien pueden ser modificadas según datos de la historia clínica y la experiencia del profesional. Tras tomar la dosis completa, se mantiene al paciente en observación, durante un mínimo de una hora, aunque este tiempo puede prolongarse. Las pruebas pueden llegar a durar incluso varios días, si resulta preciso ofrecer cantidades muy pequeñas o espaciarlas mucho.

Algunos niños toleran bien el huevo muy cocinado (horneado o cocido). En estos casos, se continúa la prueba con huevo crudo (pasteurizado) o liofilizado, también en dosis crecientes. Si la persona tolera un huevo completo crudo, se considera no alérgica. Si tolera únicamente el huevo cocido, podrá continuar tomandolo, pero evitará otras presentaciones con huevo crudo o poco cocinado, que incluyen la tortilla francesa o los huevos revueltos.

■ ¿LA EXPOSICIÓN/PROVOCACIÓN SE REALIZA DIRECTAMENTE CON HUEVO, O SE DISIMULA CON OTRO ALIMENTO?

Siempre conviene ofrecer una presentación que resulte atractiva a la vista y gustosa al paladar. En niños pequeños se realiza *provocación abierta*, es decir, se les ofrece el alimento tal como se toma habitualmente,

como huevo cocinado o semicrudo, siguiendo las pautas ya descritas. En el caso de huevo crudo, se puede ofrecer mezclado y batido con otro líquido, o en merengue, que tiene buena aceptación. También se emplea huevo liofilizado, fácil de mezclar con otros alimentos.

En pacientes adolescentes, adultos o con clínica dudosa, se emplea con frecuencia el método que se conoce como *simple ciego*, para evitar confusiones con reacciones subjetivas de rechazo por miedo o por aversión al alimento. El huevo se oculta en otro alimento, enmascarando olor, color, sabor y textura para que el paciente desconozca lo que contiene. Exige una preparación doble del alimento, en dos raciones separadas en las que una contiene huevo y otra no, y que no se diferencien fácilmente. Al finalizar la prueba, se comunica al paciente o a sus familiares lo que se ha tomado y el resultado.

En trabajos de investigación y en ciertos supuestos en la práctica clínica, se emplea también la provocación a *doble ciego*, en la que ni el paciente ni el investigador conocen de antemano el contenido del alimento. Es el procedimiento más concluyente.

■ ¿LA PRUEBA DE EXPOSICIÓN/PROVOCACIÓN RESULTA IMPRESCINDIBLE?

Lo más habitual en la infancia es la evolución natural a la tolerancia, en aproximadamente el 70 % de los casos de alergia al huevo.

La prueba de exposición controlada es una prueba de valoración de tolerancia. El propósito que se persigue es diagnóstico: definir si el paciente es o no alérgico en ese momento, y en base a este diagnóstico establecer si hay que seguir o no realizando dieta restrictiva, o si por el contrario puede ampliarse la dieta, de manera gratificante para el alérgico y su familia. Resulta pues de utilidad para confirmar el diagnóstico inicial en los casos dudosos, y es necesaria para valorar la evolución.

Como ya se ha expuesto, la prueba no está indicada si la persona ha presentado una reacción alérgica reciente, ni tampoco si ya ha tolerado el huevo. En ocasiones, el niño puede haber tomado algo de huevo por error y no haber presentado síntomas. En estos casos, la prueba de exposición resulta útil para comprobar si tolera una cantidad normal (una unidad), y en qué forma de preparación. También es útil antes de iniciar un tratamiento de inmunoterapia con huevo, ya que, aunque sea positiva, marcaría la dosis por debajo de la cual se puede comenzar el tratamiento, y ofrece una orientación a la hora de aplicar una pauta personalizada en cada paciente.

■ ¿LAS PRUEBAS DE EXPOSICIÓN/PROVOCACIÓN SON PELIGROSAS?

Las pruebas de exposición en casos de alergia a alimentos no están exentas de un cierto riesgo, pero siempre se toman todas las medidas oportunas para impedir trances innecesarios. Todas las pruebas de provocación se hacen bajo observación cuidadosa de personal entrenado, que aplicará el tratamiento adecuado si aparece cualquier tipo de reacción, por mínima que sea.

Antes de proceder a estas pruebas, se ofrece información al paciente y sus familiares de todas las alternativas, ventajas e inconvenientes, y este tiene la oportunidad de formular todas las preguntas necesarias al médico responsable. Esta información y la aceptación quedan reflejadas en un documento de *consentimiento informado*, que se incluye en la historia y que puede ser revocado por el paciente en cualquier momento.

Dado que la existencia de síntomas recientes es una contraindicación, antes de iniciar esta prueba se revisan de nuevo estos datos clínicos con el paciente.

■ ¿TODOS LOS QUE TIENEN PRUEBAS POSITIVAS AL HUEVO SON ALÉRGICOS?

No, en absoluto. Las pruebas positivas por sí mismas no indican alergia, sino solo sensibilización; la sensibilización al huevo, expresada como pruebas cutáneas y de laboratorio (IgE), es mucho mayor que el número de personas que sufren reacciones adversas. Por eso es necesario efectuar una historia clínica y la prueba de exposición/provocación.

Nunca debe realizarse una dieta sin huevo solo en función de unas pruebas cutáneas o de los datos de un análisis sin correlación con la vida real. Como ya se ha comentado, no es posible establecer un diagnóstico de alergia al huevo si no ha habido reacción alérgica. Si los síntomas son dudosos, en algunas personas puede estar indicada una dieta de breve duración, con recogida de síntomas y reintroducción posterior controlada del huevo.

Algunos pacientes toleran el huevo duro con cocción prolongada, y desnaturalización, por tanto, de algunas de las proteínas que producen alergia. Pero con otras presentaciones gastronómicas, como la tortilla (cocinada a una temperatura y con tiempo de cocción menores), o con huevo crudo (en salsas o merengues), comienzan a sufrir los síntomas.

Una situación especial es el inicio de síntomas con yema en edad adulta, años después de haber tolerado el huevo sin problema. Estas reacciones ocurren de forma

Tabla 2. Principales alérgenos del huevo de gallina

Nom UIS	Alérgeno	Propiedades
Gal d 1	Ovomucoide	Clara Termoestable
Gal d 2	Ovoalbúmina	Clara Termolábil (+)
Gal d 3	Ovotransferrina (conalbúmina)	Clara Termolábil
Gal d 4	Lisozima	Clara Conservante en alimentos y medicamentos Termolábil
Gal d 5	α-livetina	En yema clara y suero de aves (albúmina sérica) Termolábil
Gal d 6	Fragmento precursor vitelogenina-1 (YGP42)*	Yema Termoestable

infrecuente, en el contexto del llamado síndrome ave-huevo (ver más adelante).

También se describe la exposición respiratoria a alérgenos alimentarios de huevo transportados por el aire. Esto puede ocurrir en trabajos de pastelería, en los que se utiliza huevo líquido en forma de aerosol, lo que provoca asma alérgica por la inhalación de proteínas del huevo.

■ ¿LA ALERGIA AL HUEVO ES PARA SIEMPRE?

La alergia al huevo aparece sobre todo en la primera infancia, con las primeras ingestiones, que, según las pautas de introducción de alimentos actualmente recomendadas, ocurren entre los 8 y los 12 meses de vida. La yema, que es la primera que se incorpora a la dieta, es habitualmente bien tolerada, pero con la introducción del huevo completo, incluida la clara, pueden aparecer los primeros síntomas.

La evolución espontánea a la curación sucede en algo más del 70 % de los niños que sufren alergia al huevo en la primera infancia. Esta tolerancia puede ocurrir precozmente y alcanza hasta el 60-75 % a los 9 años. El pronóstico de la alergia al huevo en la edad adulta —es decir, la cantidad de gente que dejará de ser alérgica más adelante— es desconocido, porque la tolerancia no se evalúa periódicamente de manera sistemática, como sucede en la infancia.

Tabla 3. Distribución de alérgenos entre las distintas partes del huevo y de pollo

Alérgenos		
Huevo	Clara	Gal d 1, Gal d 2, Gal d 3, Gal d 4, Gal d5 , Gal d Clusterin, Gal d IgY, Gal d L-PGDS, Gal d OIH, Gal d Ovomucin, Gal d RfBP
	Yema	Gal d 6 , Gal d Apo I, Gal d Apo VI, Gal d Phosvitin, Gal d 5 , Gal d RfBP
Gallina o pollo	Músculo	Gal d 6, Gal d Apo I, Gal d Apo VI, Gal d Phosvitin, Gal d 10
	Plumas	Gal d 5
	Sangre, suero	Gal d 5 , Gal d IgY

Nota: En negrita, antígenos comunes de huevo y pollo.

Fuente: Allergome Database.

■ ¿QUÉ PARTE DEL HUEVO ES LA MÁS ALERGÉNICA, LA YEMA O LA CLARA?

Los dos componentes del huevo, clara y yema, pueden provocar alergia; pero la clara, por tener más cantidad de proteína, tiene mucha mayor responsabilidad en la alergia al huevo (tablas 2 y 3).

En la clara de huevo han podido determinarse al menos 24 proteínas diferentes que inducen alergia. Reciben un nombre y un número como alérgenos que se corresponde con las iniciales de *Gallus domesticus* (Gal d) que es el nombre de la especie.

■ ¿CUÁLES SON LAS PROTEÍNAS MÁS ALERGÉNICAS?

En la clara, destacan la ovoalbúmina (OVA o Gal d 2) y el ovomucoide (OVM o Gal d 1) que son los alérgenos más importantes, o alérgenos mayores del huevo, reconocidos por un mayor número de personas alérgicas. Tanto OVA como OVM son parcialmente estables al calor. El ovomucoide es el más resistente a la temperatura y se relaciona con la persistencia de la clínica a lo largo del tiempo. Su determinación es fundamental, porque si el OVM es negativo en pruebas cutáneas y no se detecta IgE específica en sangre, es más probable que el paciente tolere el huevo cocido; esta prueba tiene pues interés diagnóstico. La conalbúmina (u ovotransferrina), la lisozima y otras proteínas de la clara son menos estables al calor, y resultan antígenos más débiles.

En la yema se encuentran otras proteínas como las apolivetinas, que serían sus alérgenos mayores, y

las livetinas, que desempeñan un papel importante en el tipo de alergia al huevo asociado a la alergia a las plumas. La alfa-livetina está presente en las plumas, la carne, la sangre y en el huevo de gallina y de otras especies de aves domésticas, y es la proteína responsable del *síndrome ave-huevo*, en el cual el paciente desarrolla asma al inhalar las partículas de las plumas de las aves y presenta una reacción alérgica al comer huevo y carne de gallina. La sensibilización inicial del paciente se produce por partículas suspendidas en el aire con componentes del suero o excrementos de las aves, vehiculados a través de plumas de aves domésticas (especialmente loros, periquitos y canarios) y solo posteriormente comienzan a aparecer los síntomas alimentarios con huevo.

■ ¿QUÉ TRATAMIENTO DEBE SEGUIR UNA PERSONA ALÉRGICA AL HUEVO?

El tratamiento indicado para evitar los síntomas es la dieta exenta de este alimento y de todos los que lo contienen.

Como la evitación total es difícil de lograr con éxito, conviene que los pacientes y sus familiares hayan recibido instrucciones para poder reconocer los síntomas y conozcan la actitud que deben seguir ante una ingestión o contacto accidentales. Deben estar familiarizados tanto en el reconocimiento de reacciones graves como con la secuencia del tratamiento que hay que seguir. Por su parte, el especialista debe proporcionar una información práctica y por escrito de las actitudes y los medicamentos indicados, especificando la dosis y la forma de administración en caso de reacción.

■ ¿EXISTE ALGÚN TRATAMIENTO ESPECÍFICO PARA CURAR LA ALERGIA A HUEVO?

En la actualidad, y desde hace ya dos décadas, se emplean regularmente tratamientos de inmunoterapia (inducción de tolerancia oral o ITO) con diversos alimentos, incluido el huevo. Con ellos se pretende alcanzar la tolerancia total del alimento, o en su defecto conseguir aumentar el umbral de tolerancia, es decir, la cantidad que la persona puede tomar sin reacción, de forma que el alérgico pueda llevar una dieta con las mínimas restricciones.

Estos tratamientos están ampliamente disponibles desde los primeros años de este siglo y ofrecen porcentajes de éxito de alrededor del 90 %. La realización de este tratamiento no está exento de riesgos y debe

llevarse a cabo en centros especializados y por personal entrenado. Si bien existen metodologías y protocolos diferentes, en España se dispone de una guía redactada por un consenso de especialistas, y avalada por las Sociedades de Alergia (*Guía ITEM*), donde se recogen recomendaciones y pautas para realizar con eficacia y seguridad la inmunoterapia oral con leche y con huevo.

Sea cual sea la metodología empleada, una vez alcanzada la tolerancia es preciso consumir regularmente huevo para mantenerla. El estado de desensibilización puede desaparecer tras suspender la ingestión regular del alimento, en el plazo de pocos días o semanas.

■ ¿RESULTA DIFÍCIL REALIZAR CON ÉXITO UNA DIETA SIN HUEVO? ¿QUÉ PROBLEMAS SURGEN?

El huevo se utiliza por sus propiedades como emulsionante, abrillantador, clarificador, adhesivo, coagulante, espumante, aromatizante, colorante, gelificante, etc., y puede encontrarse oculto en numerosos productos de consumo.

En alimentos se encuentra en productos de pastelería, hojaldres con cubierta brillante, pastas, fiambrés, patés, embutidos, guisos de carne, sucedáneos de huevo, caramelos, quesos, gelatinas, consomés, salsas, sopas, algunas margarinas, café cremoso, vinos, cócteles y un largo etcétera. La lisozima se emplea como aditivo para favorecer la conservación de algunos alimentos y frenar el desarrollo bacteriano, en vinos, quesos y otros alimentos.

Fuera del uso alimentario humano, el huevo se utiliza también en la producción de algunos medicamentos, en alimentos para animales de compañía y de producción, y en cosméticos, industrias de curtidos de piel, encuadernación de libros, pintura de temple, dorados, pegamentos, productos de jardinería y un largo etcétera.

El seguimiento de una dieta de evitación de un alimento tan ubicuo implica una amplia formación del paciente y de los que le rodean, para prevenir la ingestión y el contacto directo o indirecto con el huevo. A pesar de todas las precauciones tomadas y del cuidado y atención de las familias, al menos uno de cada tres niños alérgicos a este alimento ha sufrido, en algún momento, síntomas con huevo como alimento oculto por ingestión o por contacto accidental. Todo ello complica el día a día de los hogares, que en ocasiones optan por modificar las rutinas familiares para cambiar toda la dieta adaptándola al paciente alérgico. Cuando las comidas se realizan en colectividades (colegios, buffet, actos sociales) las dificultades pueden resultar muy limitantes.

Tabla 4. Características de los huevos de gallina y codorniz

	Pesos (gramos), extremos/medios	Color	Cáscara (%)	Albumen (%)	Yema (%)	Humedad (%)	Proteína (%)	Grasa (%)
Gallina común (<i>Gallus gallus</i>)	54-68 / 60-62	Blanco, cremoso o marrón para las razas de color	10,5-11	56-58	31-33	75-80	12-12,7	9,7-10,5
Codorniz (<i>Coturnix coturnix japonica</i>)	9-13 / 12	Muy variable y con grandes puntos oscuros	12,6	56,7	30,7	71,7	13,7	12,7

Fuente: Instituto de Estudios del Huevo (www.institutohuevo.com).

La alergia a huevo provoca costes tangibles e intangibles a los alérgicos y sus familias. Las asociaciones de pacientes (Ej.: Asociación Española de Personas con Alergia a Alimentos y Látex, AEPNA) ofrecen a los afectados ayuda en estos y otros aspectos.

En la normativa actual sobre etiquetado, presentación y publicidad de productos alimenticios, el huevo figura como uno de los ingredientes que deben constar de forma clara en el etiquetado, aunque con algunas exclusiones (lisozima producida a partir de huevo utilizada en el vino, y albúmina de huevo como agente clarificador en el vino y la sidra). Esta normativa se refiere solamente a los productos envasados, pero no a los consumidos en lugares donde se toman alimentos sin envasar, ni tampoco afecta a cosméticos, medicamentos ni otros productos que puedan contener huevo.

■ ¿PODRÍAN LOS ALÉRGICOS AL HUEVO TOLERAR ALGUNOS ALIMENTOS QUE LO CONTENGAN?

Algunos alérgicos al huevo pueden tolerar alimentos con cierta cantidad de huevo sin presentar síntomas, dependiendo de su umbral de reactividad, es decir, de si son muy o poco alérgicos y de la cantidad de proteínas de huevo con las que se enfrenten. En general se aconseja no retirar lo que se ha comprobado que ha sido bien tolerado, pero siempre que sea una cantidad controlable y homogénea (p. ej., determinadas galletas). El especialista le indicará los posibles riesgos que puede tener y se valorarán las ventajas e inconvenientes respecto a una dieta más o menos restrictiva.

También hay personas que pueden tolerar determinadas preparaciones de huevo horneado o muy cocinado, si bien deben evitar el huevo crudo y poco cocinado. Cada caso se valora individualmente, pero en general se aconseja que sigan tomando lo que tol-

ren, y hay datos que apuntan a que esta actitud podría favorecer una completa tolerancia futura.

■ ¿LAS PERSONAS ALÉRGICAS AL HUEVO DE GALLINA PUEDEN TOMAR HUEVOS DE OTRAS AVES?

Los huevos de distintas aves utilizadas en el consumo humano comparten un alto grado de reactividad cruzada, y si uno es alérgico a huevo de gallina, casi siempre lo será a huevos de pato, oca, codorniz, perdiz o aveSTRUZ (tabla 4).

Algunos alérgicos al huevo de gallina pueden tolerar los huevos de codorniz, lo que tiene pocas connotaciones prácticas desde el punto de vista culinario y nutricional, por su pequeño tamaño; pero sí sirve para variar la dieta. Por otra parte, hay casos raros de alergia al huevo de codorniz y de pato, con buena tolerancia al huevo de gallina, aunque esto es excepcional.

■ ¿LA ALERGIA AL HUEVO VA UNIDA A LA ALERGIA A LA CARNE DE POLLO?

La alergia a yema de huevo puede ir unida a alergia a carne de pollo en el *síndrome ave-huevo*, ya comentado. Por otra parte, no es infrecuente que, en los alérgicos a la clara de huevo, se observen pruebas positivas a la carne de pollo, si bien toleran su ingestión. De hecho, la alergia clínica (con síntomas) a la carne y sangre de pollo es muy rara, probablemente porque las proteínas implicadas de la reacción cruzada se desnaturizan con el calor de la cocción, y el pollo se ingiere siempre cocinado.

Por otra parte, existen personas alérgicas a ciertas proteínas de la carne de pollo, ausentes en el huevo. Lógicamente, estas personas toleran huevo.



Comida tradicional. Diego Velázquez, *Viejariendo huevos*, 1618. National Galleries of Scotland, Edimburgo.

■ ¿EL HUEVO DE GALLINA ES UN ALIMENTO IMPRESCINDIBLE EN LA DIETA?

No existe ningún alimento imprescindible, ya que todos pueden ser sustituidos por otros con un valor nutricional semejante. En el caso del huevo, sus proteínas y grasas pueden ser sustituidas por otras de origen animal o vegetal, manteniendo características organolépticas y funciones semejantes: por gelatinas, agar u otros productos como aglutinantes; por harina de legumbres para rebozados; por aceites vegetales o animales para imitar la consistencia cremosa de la yema, etc.

El huevo es, sin embargo, una de las proteínas más económicas y más sencillas de procesar desde el punto de vista culinario, y es un alimento tradicional en nuestra gastronomía desde hace siglos, presente de forma casi ubicua en alimentos dulces y salados. Realizar una dieta estricta sin huevo puede complicar la vida cotidiana, incrementar el gasto económico familiar y condicionar la vida social del paciente.

■ ¿QUÉ SE DEBE HACER EN LOS ALÉRGICOS AL HUEVO CON LAS VACUNAS QUE LO CONTIENEN?

Las vacunas víricas cultivadas en embrión de pollo pueden arrastrar pequeñas cantidades de proteínas de

huevo. Esto sucede con la vacuna triple vírica (sarampión, rubeola, paperas), la vacuna antigripal, algunas presentaciones de la de la hepatitis A, la de la fiebre amarilla, la vacuna antirrábica y alguna otra de utilización infrecuente. El riesgo potencial viene dado porque es una administración parenteral (en inyección), y su absorción no puede ser evitada por los mecanismos habituales de vómito o limpieza de la zona. Se trata además de un tratamiento preventivo aplicado sobre sujetos sanos, y su seguridad debe ser absoluta.

Triple vírica

Está creada con virus vivos atenuados, cultivados en distintos tejidos (fibroblastos, células del tejido conectivo o tejido de soporte de embrión de pollo), y la cantidad que contiene de proteínas de huevo es pues muy baja. La experiencia desde hace muchos años avala la seguridad de la vacunación en pacientes alérgicos a huevo. En España, ciertos documentos de consenso de Pediatría y Alergia venían recomendando, en pacientes con historia de anafilaxia, realizar una prueba cutánea previa con la vacuna, y si resultaba positiva, realizar una administración fraccionada. En la actualidad, sin embargo, se admite que:

- El riesgo de reacción alérgica grave tras la administración de esta vacuna es extremadamente bajo.
- Las pruebas cutáneas con la vacuna no predicen reacción alérgica tras su administración.
- Se debe administrar la vacuna triple vírica a todos los niños con alergia al huevo, incluso con clínica de anafilaxia, en su centro de vacunación habitual.
- Solo en el caso de niños que hayan sufrido una reacción con una dosis previa de vacuna triple vírica, se administrará bajo supervisión del especialista en un centro hospitalario.

Vacunación antigripal

Está cultivada en huevo de gallina y contiene proteínas de huevo. No se somete a tratamiento con calor durante su elaboración, por lo que las proteínas termolábiles alergénicas del huevo permanecen intactas; es decir, podría ocasionar reacciones incluso a personas que toleran el huevo cocinado. Deben pues emplearse solamente aquellas que contienen $\leq 1,2 \mu\text{g}$ de proteína de huevo por ml de vacuna. Actualmente cumplen estas condiciones varias casas comerciales (Leti®, Pasteur®, Berna Inflexal V®, Fluarix® GSK, etc.), aunque en la ficha técnica (prospecto) siguen figurando como contraindicadas en alérgicos a huevo. Sin embargo, el criterio actual de la Asociación Española de Pediatría es que la vacuna antigripal resulta segura incluso en niños con anafilaxia por proteínas de huevo, y puede adminis-

trarse en una única dosis y sin necesidad de realizar pruebas cutáneas previas. La única situación de alergia que contraindica su administración sería una reacción anafiláctica previa con la propia vacuna.

Vacuna antihepatitis A

Epaxal® contiene proteínas de huevo y en alérgicos es preferible utilizar otras marcas (*Havrix®* o *Vaqta®*).

Vacuna fiebre amarilla

Contiene virus vivos propagados en embriones de pollo, y está contraindicada en pacientes alérgicos al huevo. En caso de resultar imprescindible, se realizaría estudio alergológico y según la respuesta a estas pruebas, se valoraría su administración fraccionada.

Otras

Vacuna antirrábica: En alérgicos al huevo se utiliza solo la vacuna *Rabipur®* (Sanofi-Pasteur) cultivada de células diploides humanas. **Vacuna frente a la encefalitis centroeuropea transmitida por garrapatas:** contiene virus cultivados en fibroblastos de embrión de pollo, y en alérgicos al huevo obliga a sopesar la relación riesgo-beneficio. Es de escasa utilización en nuestro entorno.

■ ¿EXISTEN MEDICAMENTOS QUE PUEDEN CONTENER HUEVO?

Algunos medicamentos todavía contienen *lisozima* procedente de huevo, como proteína con actividad antimicrobiana. El uso terapéutico de la lisozima es empírico, y no se considera un medicamento, sino una enzima de uso alimentario. Los medicamentos con lisozima, en realidad, deberían evitarse, especialmente los que se aplican sobre las mucosas por su rápida absorción. Entre estos se encuentran:

- Preparados vitamínicos (*Trofalgan®*).
- Gotas nasales para aliviar la congestión (*Normonar®, Rino Dexa®*).
- Caramelos para disolver en la boca en molestias faríngeas (*Lizipaína®*).
- Preparados en asociación a antibióticos (*Pulmotropic®*).

Pueden ocurrir también reacciones alérgicas a productos que contienen ovoalbúmina unida a preparados de hierro oral (*Ferropotina®*, *Kilor®*, *Syron®* y *Profer®*), declarada en su ficha técnica.

El inductor anestésico *propofol* contiene productos derivados del huevo. En el documento "Recomendaciones para el uso de Propofol en pacientes alérgicos

al huevo" (SEAIC, 2019) se indica evitarlo en pacientes alérgicos con historia de anafilaxia, y sustituirlo por una medicación alternativa. Según los Protocolos Diagnóstico-terapéuticos de la Asociación Española de Pediatría (2019), no se han comunicado reacciones al propofol en niños alérgicos al huevo.

■ ¿LA ALERGIA AL HUEVO PREDISPONE AL ASMA?

No predispone, sino que es un indicador de riesgo de asma. Presentar alergia a huevo durante la primera infancia se considera un factor predictivo de riesgo de enfermedades atópicas (alérgicas).

La alergia al huevo es el marcador más precoz de riesgo de una posterior sensibilización a alérgenos inhalados, y por tanto del desarrollo posterior de patología alérgica respiratoria (rinitis o asma). La combinación en la infancia de una historia familiar de atopía e IgE específica a clara de huevo es un marcador de futura sensibilización a aeroalérgenos. Si se asocia, además, la dermatitis atópica a la alergia al huevo, aumenta el riesgo de presentar patología alérgica respiratoria a los 4 años.

■ ¿CÓMO SE DEBE INTRODUCIR EL HUEVO EN LA DIETA DE UN NIÑO DE "RIESGO ALÉRGICO"?

Por costumbre cultural, en nuestro medio, el huevo suele introducirse alrededor de los 8-12 meses, pero no existen más límites en el tiempo que el sentido común, la capacidad del niño de deglutar triturados y semisólidos sin atragantarse, y el hecho de que hay que comenzar lentamente y espaciando los sabores y texturas de los distintos alimentos.

Si existe dermatitis atópica, es importante mantener la piel cuidada con cremas emolientes; además, la dermatitis debe permanecer estable (no en brote) antes de introducir nuevos alimentos.

Se comienza siempre con huevo cocido (duro) que es menos alergénico. En niños la yema es habitualmente bien tolerada, y puede administrarse en primer lugar. La clara, que es la parte más nutritiva, debe administrarse, en niños de "riesgo alérgico", siempre muy cocida y de forma creciente, comenzando por $\frac{1}{4}$ de unidad y llegando al huevo completo a lo largo de varios días, si se toleran bien las cantidades previas. Puede incorporarse a los purés de verduras como complemento proteico.

El huevo poco cocinado se pospondrá, pero si tolera huevo duro pueden introducirse tortillas francesas muy

cocinadas (muy secas). Si todo va bien se probarán, semanas más adelante, preparaciones menos cocinadas. El huevo crudo o semilíquido debe evitarse en estas edades por razones microbiológicas. Si no tolera el huevo poco cocinado, pero sí el huevo duro o bien horneado, no se retirará este de la dieta, aunque debe comprobarse que esté siempre muy hecho.

Tradicionalmente el huevo se introducía en la dieta en forma de galletas, es decir formando parte de una masa harinosa, muy cocinado y en muy pequeñas cantidades. Estas prácticas tradicionales, lejos de ser perjudiciales, pueden ser útiles para fomentar la tolerancia. De hecho, algunos equipos médicos las emplean para comenzar la inmunoterapia a los alimentos. Si un niño ya ha sido diagnosticado de alergia a la leche o al huevo, las familias no los deben introducir por su cuenta.

En niños de riesgo alérgico deben extremarse las precauciones de manipulación, y evitar dejarle comer con los dedos, como actualmente se preconiza en la introducción de la alimentación infantil (alimentación complementaria a demanda o *baby lead weaning*), ya que pueden producirse reacciones inesperadas por contacto.

■ ¿CÓMO SE DEBE INTRODUCIR EL RESTO DE ALIMENTOS DE LA DIETA EN UN NIÑO QUE YA ES ALÉRGICO AL HUEVO?

Si el niño está ya diagnosticado de alergia al huevo, es decir, si ha presentado reacción adversa y se ha establecido que es alergia mediada por IgE, se procederá con los demás alimentos como con cualquier otro niño, siempre con una introducción lenta y espaciando la incorporación de cada nuevo alimento (de uno en uno). Aunque hace unos años se aconsejaba así, las recomendaciones restrictivas para los considerados "niños de riesgo de alergia" están siendo reconsideradas a la baja; los estudios epidemiológicos actuales indican que no es necesario posponer la introducción de otros alimentos.

■ ¿ES POSIBLE PREVENIR LA ALERGIA AL HUEVO?

Como ya se ha comentado en este capítulo, los estudios epidemiológicos más recientes sugieren que una introducción precoz de algunos alimentos —entre ellos el huevo— podría ser útil para favorecer la tolerancia. Se considera que en los primeros meses de vida existe una "ventana de oportunidad" que favorecería la tolerancia futura. Sin embargo, los límites de tiempo por encima y

por debajo de este período de ventana no están actualmente bien delimitados. Diversos ensayos clínicos en marcha tratan de abordar este problema.

Las Sociedades de Pediatría recomiendan actualmente introducir toda la alimentación complementaria entre los 6 y 12 meses, de forma personalizada. De cualquier manera, toda introducción precoz de alimentos potencialmente alergénicos, incluido el huevo, debe realizarse de acuerdo con el pediatra y siempre bajo su estricto control.

■ BIBLIOGRAFÍA

- AEP. *Protocolos de Alergología e Inmunología Clínica*. (2020). <http://www.aeped.es/protocolos/>.
- ASOCIACIÓN ESPAÑOLA DE PERSONAS CON ALERGIA A ALIMENTOS Y LÁTEX. www.aepnaa.org.
- ECHEVERRÍA-ZUDAIRE, L. A., L. ORTIGOSA-DEL CASTILLO, E. ALONSO-LEBRERO, F. J. ÁLVAREZ-GARCÍA, N. CORTÉS-ÁLVAREZ, N. GARCÍA-SÁNCHEZ, y A. MARTORELL-ARAGONÉS. «Consensus document on the approach to children with allergic reactions after vaccination or allergy to vaccine components». *Allergol et Immunopathol*, 43 (2015): 304-325.
- FISHER, H. R., G. DU TOIT, H. T. BAHNSON, y G. LACK. «The challenges of preventing food allergy: Lessons learned from LEAP and EAT». *Ann Allergy Asthma Immunol*, 121 (2018): 313-319.
- INSTITUTO DE ESTUDIOS DEL HUEVO (IEH). www.instituto-huevo.com.
- MARTORELL, A., E. ALONSO, J. BONÉ, L. ECHEVERRÍA, M. C. LÓPEZ, F. MARTÍN, S. NEVOT, y A. M. PLAZA. «Food allergy committee of SEICAP. Position document: IgE-mediated allergy to egg protein». *Allergol Immunopathol (Madr)*, 41 (2013): 320-336.
- MARTORELL, A., E. ALONSO, L. ECHEVERRÍA, C. ESCUDERO, R. GARCÍA-RODRÍGUEZ, C. BLASCO, et al. «Oral immunotherapy for food allergy: A Spanish guideline. Immunotherapy egg and milk Spanish guide (ITEMS GUIDE). Part I: Cow milk and egg oral immunotherapy: Introduction, methodology, rationale, current state, indications contraindications and oral immunotherapy build-up phase». *Allergol Immunopathol (Madr)*, 45 (2017): 393-404.
- MARTORELL, A., E. ALONSO, L. ECHEVERRÍA, C. ESCUDERO, R. GARCÍA-RODRÍGUEZ, C. BLASCO, et al. «Oral immunotherapy for food allergy: A Spanish guideline. Egg and milk immunotherapy Spanish guide (ITEMS GUIDE). Part 2: Maintenance phase of cow milk (CM) and egg oral immunotherapy (OIT), special treatment dosing schedules. Models of dosing schedules of OIT with CM and EGG». *Allergol Immunopathol (Madr)*, 45 (2017): 508-518.
- XEPAPADAKI, P., A. FIOCCHI, L. GRABENHENRICH, G. ROBERTS, K. E. GRIMSHAW, A. FIANDOR, et al. «Incidence and natural history of hen's egg allergy in the first 2 years of life. The EuroPrevall birth cohort study». *Allergy*, 71 (2016): 350-357.

CAPÍTULO 23

La alergia a frutas y verduras

Dra. Begoña Navarro Gracia

Médico especialista en Alergología. Servicio de Alergología del Hospital Universitario Dexeus (Grupo Quirónsalud), Barcelona

Dra. Anna Cisteró-Bahima

Médico especialista en Alergología. Jefe de Servicio de Alergología del Hospital Universitario Dexeus (Grupo Quirónsalud), Barcelona

RESUMEN

- La alergia alimentaria a vegetales ha sufrido un importante incremento en las últimas décadas.
- Los síntomas que provocan pueden ser muy variados y de distinta intensidad, pudiendo llegar en su grado máximo (anafilaxia), a comprometer la vida del paciente.
- Los vegetales implicados en las reacciones alérgicas varían según la zona geográfica, condicionado por los hábitos alimenticios y la exposición polínica. En el área mediterránea predomina la alergia a vegetales por sensibilización a LTP (proteínas transportadoras de lípidos), mientras que en el centro y norte de Europa el principal alérgeno es el grupo PR-10 (proteínas relacionadas con la patogénesis).
- Conocer el alérgeno vegetal responsable de la alergia permite predecir la gravedad de las manifestaciones clínicas que puede desencadenar y la posible reactividad cruzada con otros alimentos.
- Especialmente en el caso de alergia a LTP, algunos factores como el ejercicio físico, el alcohol o los antiinflamatorios (AINE) pueden actuar como cofactores, y desencadenar o amplificar una reacción.

■ ¿QUÉ ES LA ALERGIA A VEGETALES?

Es una reacción adversa y desproporcionada del organismo, de base inmunológica, frente a ciertas moléculas (o alérgenos) de alimentos vegetales.

En el reino vegetal se conocen distintas proteínas y otras moléculas capaces de actuar como alérgenos y desencadenar reacciones alérgicas, presentes en frutas, hortalizas, cereales, legumbres, frutos secos...

En este capítulo nos ocuparemos de la alergia a frutas y verduras, y de sus grandes diferencias entre unas y otras personas, según las distintas moléculas que pueden producirlas.

Como ocurre en otras alergias alimentarias (v. capítulo 20), este fenómeno se asocia a la presencia del anticuerpo IgE, y requiere una fase previa de sensibilización, en la que el vegetal se ha ingerido en el pasado, al menos una vez, sin presentar ningún problema.

■ ¿POR QUÉ ES TAN IMPORTANTE LA ALERGIA A VEGETALES?

Las alergias alimentarias en general han sufrido un importante incremento en las últimas décadas y la tendencia es alcista. Los vegetales (frutas, verduras,



Los vegetales (frutas, verduras, etc.) son parte de nuestra alimentación y su consumo es cada vez mayor, lo que conlleva mayor capacidad de sensibilización.

etc.) son parte de nuestra alimentación y su consumo es cada vez mayor, lo que conlleva mayor capacidad de sensibilización y, en consecuencia, mayor número de individuos afectados por reacciones alérgicas.

Aunque la prevalencia real de alergia a las frutas es difícil de definir, debido a las diferencias geográficas de consumo, se estima que afecta a un 6 % de la población europea. En España, en el informe Alergológica 2015 se registró una prevalencia de alergia alimentaria del 11,4 % entre los pacientes que acudían al alergólogo por primera vez, cifra que casi duplicaba la registrada en el mismo informe diez años antes.

En el entorno europeo, entre los niños alérgicos a alimentos menores de 5 años, la alergia a alimentos vegetales ocupa el cuarto lugar, detrás del huevo, la leche y el pescado; mientras que en los mayores de 5 años, pasa a ser la alergia más frecuente en la población general.

Convivir con alergia a vegetales no es fácil. Las restricciones dietéticas que conlleva pueden provocar carencias alimentarias que será necesario suplir. Afecta a la calidad de vida del paciente y de su familia, por diversos motivos: por el riesgo de sufrir reacciones graves por contactos inadvertidos (trazas) en alimentos de consumo habitual; por la necesidad de cambios en las rutinas, teniendo que prestar atención a la compra, comedores escolares, restaurantes, etc., y por la necesidad de llevar, y saber administrar, la medicación de urgencia facilitada por su médico (v. capítulo 20).

■ ¿QUÉ SÍNTOMAS PRODUCE LA ALERGIA A FRUTAS Y VERDURAS?

Los síntomas de las alergias alimentarias pueden ser muy variados y de intensidad diversa, y afectar desde un único órgano (p. ej.: picor en la boca o la garganta) a varios órganos o sistemas del cuerpo (p. ej.: anafilaxia o choque alérgico generalizado), con capacidad de provocar reacciones que comportan un riesgo para la vida, independientemente de la cantidad ingerida.

La reacción alérgica a un alimento vegetal se suele producir después de su ingestión y, con menor frecuencia, tras su inhalación o tras el contacto cutáneo. Cuando provoca síntomas, suelen aparecer en la primera hora, habitualmente a los pocos minutos. Los síntomas que puede desencadenar incluyen:

- **Síndrome de alergia oral (SAO).** Síntomas locales leves, que consisten en picor oral, orofaríngeo y/o óptico. Son los más frecuentes.
- **Síntomas cutáneos.** Síntomas locales en la zona de contacto con el alimento, o generalizados en forma de urticaria (lesiones rojas, sobreelevadas distribuidas por la superficie corporal y acompañadas de intenso picor) y angioedema (hinchazón) de labios, párpados, lengua u otras zonas.
- **Síntomas digestivos.** Náuseas, vómitos, dolor abdominal, distensión abdominal, flatulencias o diarreas.
- **Anafilaxia.** Reacción alérgica grave de instauración rápida y de riesgo para la vida. Puede iniciarse con picor oral, faríngeo, en manos, pies o cuero cabelludo y después progresar con generalización del picor y aparición de urticaria y/o angioedema, así como síntomas generales respiratorios, digestivos y cardiovasculares (conjuntivitis, obstrucción nasal, estornudos, mucosidad, dificultad para tragar o respirar, tos, silbidos, náuseas, vómitos, dolor abdominal, diarrea, y caída de la tensión arterial con mareo, pérdida de conocimiento, y si la situación se prolonga sin tratamiento, parada cardiorrespiratoria). Se requiere, pues, tratamiento médico urgente en el momento del episodio (v. capítulo 34).

■ ¿POR QUÉ UN INDIVIDUO SE VUELVE ALÉRGICO A LOS VEGETALES?

Por una combinación de factores genéticos (*atopia* o predisposición hereditaria a desarrollar enfermedades alérgicas), y factores ambientales: la exposición a determinados polenes presentes en el aire que respiramos, junto con nuestros hábitos alimenticios, condicionan que podamos desarrollar alergia a un alimento vegetal

habitual en nuestra dieta. Los alimentos que más frecuentemente producen alergia dependen, pues, de la zona geográfica, ya que la vegetación y las costumbres alimentarias varían de un lugar a otro.

Se conocen varias vías de sensibilización por la que nuestro organismo puede volverse alérgico: la vía digestiva, la vía transdérmica y la vía respiratoria. Es decir, un paciente puede hacerse alérgico tras la ingesta de un alimento, tras el contacto con la piel (como puede ocurrir típicamente con el melocotón), y a través de la exposición a un polen, debido al fenómeno de *reactividad cruzada*. Condicionado por esta relación con la exposición ambiental y la reactividad cruzada, existen varias asociaciones de alergia a pólenes y alimentos vegetales, que varían según las áreas geográficas, lo que se conoce como *síndrome polen-frutas*.

■ ¿QUÉ VEGETALES SON MÁS ALERGÉNICOS?

Cualquier vegetal puede desencadenar una reacción alérgica, pero los que provocan alergia con más frecuencia varían según la zona geográfica.

Las frutas rosáceas, como el melocotón, albaricoque, cereza, ciruela, fresa o manzana, se consideran culpables del 70 % de todas las reacciones alérgicas a las frutas. Pero mientras que en el norte de Europa lo más frecuente es la alergia a la manzana, las frutas que más problemas de alergia ocasionan en la zona mediterránea son las relacionadas con el melocotón, por razones que se explican más adelante. Otras frutas implicadas frecuentemente en fenómenos de alergia en nuestro entorno son el kiwi, el mango, la piña, el melón, la sandía, el aguacate o la uva.

Entre las verduras que más frecuentemente causan alergia destacan la lechuga, la zanahoria, el apio, la col y las hortalizas afines, la berenjena, el tomate y el pimiento. También se deben tener en cuenta las especias, de uso creciente en todo tipo de entornos culinarios.

■ ¿QUÉ PARTE DE LOS VEGETALES PRODUCE ALERGIA?

Cualquier parte de un vegetal puede producir alergia. Se conocen distintas proteínas y otras moléculas en los vegetales capaces de desencadenar alergia cuando los comemos, tocamos o inhalamos, y su presencia en la piel, la pulpa y/o las semillas varía de unas a otras.

Algunas de estas moléculas (o alérgenos) son proteínas estructurales de frutas y verduras, que forman parte de su esqueleto vegetal. Otras son proteínas de

Alérgenos del melocotón

- Pru p 1:** PR-10
- Pru p 2:** Traumatina
- Pru p 3:** LTP
- Pru p 4:** Profilina
- Pru p 7:** Peamacleína



Figura 1. Alérgenos del melocotón

defensa, que aparecen solo en determinadas situaciones de estrés de la planta, frente a posibles agresiones externas (hongos, bacterias, sequía, etc.); su expresión es variable entre distintas variedades e incluso entre frutas del mismo árbol, y condiciona distinta capacidad de producir alergia al ingerirlas (figura 1).

Estas proteínas presentan a menudo estructuras moleculares parecidas en distintos vegetales, condicionando fenómenos de *reactividad cruzada* entre alimentos (incluso sin relación aparente entre sí). Por eso las reacciones alérgicas a vegetales suelen estar ocasionadas por múltiples frutas y/o verduras, aunque inicialmente los síntomas aparezcan por una en concreto.

■ ¿LOS ALÉRGICOS AL POLEN TIENEN UN MAYOR RIESGO DE ALERGIA A FRUTAS Y VERDURAS?

Existe una gran reactividad cruzada entre la alergia a pólenes de plantas y alimentos vegetales. Las asociaciones de alergia a pólenes y vegetales, que como ya se ha comentado, varían según las áreas geográficas, se conocen de forma conjunta como *síndromes pólenes-frutas*. Los pólenes marcan a qué distintas proteínas o alérgenos se sensibilizan los pacientes y que tipo de síntomas clínicos manifiestan por reactividad cruzada. Estos alérgenos incluyen (tabla 1):

- *Profilinas*, que forman parte del esqueleto y los pólenes de las plantas, y son comunes también a las frutas y verduras. La sensibilización a profilinas se produce a través de la exposición a pólenes, y los síntomas de alergia alimentaria aparecen al comer vegetales crudos, ya que las profilinas son poco resistentes a la digestión gástrica y al aumento de temperatura. Las reacciones alérgicas que causan suelen estar limitadas al área de ingestión, es decir, la boca y faringe, sin llegar a ser graves (*síndrome de alergia oral*, o SAO). Los alimentos más implicados

Tabla 1. Principales alérgenos en vegetales

Proteínas	Profilinas	LTP	PR-10	Quitinasas	Taumatinas
Propiedades	Se destruyen con la cocción	Resistentes a la cocción y a la digestión	Se destruyen con la cocción y con la digestión	Se destruyen con la cocción, son resistentes a la digestión	Resistentes a la cocción y a la digestión
Síntomas relacionados	Sd. alergia oral (SAO)	Sd. LTP	Sd. polen (abedul)-frutas	Sd. látex-frutas	Sd. alergia oral y anafilaxia
Función celular	Forman parte del citoesqueleto	Proteínas de defensa, localizadas sobre todo en la parte externa de los vegetales	Proteínas de defensa, localizadas en la piel y la pulpa	Proteínas de defensa	Proteínas de defensa
Localización	Ampliamente distribuidas en el reino vegetal	Son frecuentes en la zona mediterránea	Son frecuentes en el Norte de Europa, en la zona de polinización del abedul		
Vegetales frecuentemente implicados	Melón Sandía	Melocotón y frutas Rosaceae Frutos secos Lechuga Uva Tomate	Manzana Cereza Albaricoque Pera APIO Zanahoria Avellana Patata Perejil	Látex Plátano Castaña Kiwi Aguacate	Cereza Melocotón Plátano Manzana Lechuga Pimiento

son el melón, la sandía, el calabacín, el tomate, los cítricos, la piña y el plátano (figura 2).

Otras proteínas capaces de provocar reacciones son un amplio grupo de *proteínas de defensa vegetal*, localizadas sobre todo en la piel o superficie de frutas y verduras, para su defensa frente a microorganismos y situaciones de estrés (sequías, etc.). Entre estas proteínas (denominadas en conjunto *proteínas relaciona-*

das con la patogenicidad, o PR) podemos destacar las proteínas del grupo 10 (PR-10), las taumatinas (PR-5), las proteínas de transferencia de lípidos o LTP (PR-14) y las quitinasas del látex, todas ellas implicadas en síndromes de reactividad cruzada.

- *Proteínas de defensa del grupo 10 (PR-10)*. La sensibilización a las PR-10 se produce de forma inicial por vía respiratoria, por exposición al polen de la familia

Polen de gramíneas Phl p 12

Melocotón
Pru p 4



Melón
Cuc m 2



Sandía
Citr I 2



Tomate
Sola I 1



Pepino
Cuc s 2



Figura 2. Reactividades cruzadas en el síndrome profilina-frutas. Ejemplos de profilinas en distintos vegetales, en la nomenclatura internacional de alérgenos

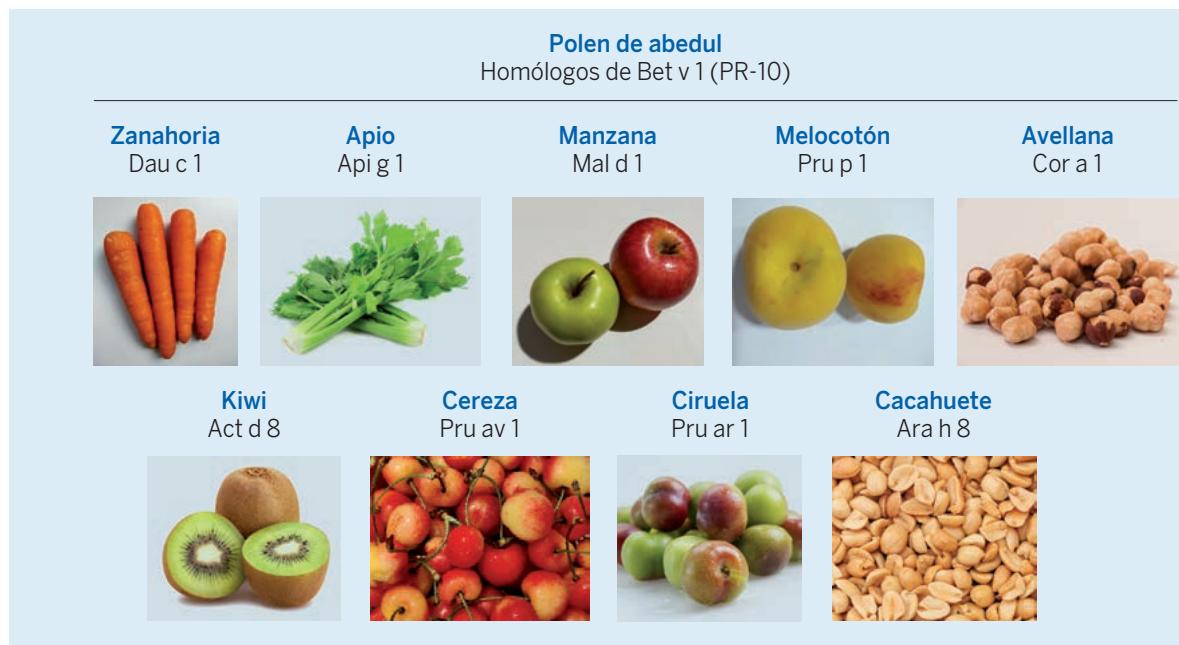


Figura 3. Síndrome abedul-frutas. Proteínas del grupo PR-10 en distintos vegetales, en la nomenclatura internacional de alérgenos

Fagales, que incluye al abedul, el avellano, el aliso, el roble, el castaño o el haya (por lo que estos alérgenos también se conocen como "homólogos de *Bet v 1*", que es el código del alérgeno mayor del abedul); y secundariamente aparecen los síntomas con los alimentos implicados: la manzana, otras frutas rosáceas, u otras como el kiwi, la avellana, la soja, el perejil, el apio o la zanahoria. Como las profilinas, las PR-10 son proteínas que se destruyen con la cocción y con las enzimas gástricas, por lo que suelen producir síntomas leves tipo SAO (salvo raras excepciones con la soja) y solo tras la ingestión de vegetales crudos. Este síndrome *polen de abedul-frutas* es propio del centro y norte de Europa, donde la presión ambiental del polen de fagáceas es mayor, como también ocurre en el norte de España (figura 3).

- *Proteínas de transferencia de lípidos (PR-14 o LTP, de Lipid Transfer Proteins)*. Son proteínas de defensa de amplia distribución en el reino vegetal, abundantes en diversos pólenes y alimentos vegetales frecuentes en el área mediterránea, que pueden contribuir al desarrollo del llamado síndrome *LTP*, que se trata más adelante.
- *Taumatinas (PR-5)*. Las taumatinas (*thaumatin-like proteins, TLPs*) son otras proteínas de defensa vegetal presentes en pólenes y también en cereales, frutos secos y diversas frutas y verduras, como las rosáceas, el kiwi, el plátano, la uva, el pimiento, la lechuga o la col. Son estables y resistentes a las altas temperaturas y la digestión, por lo que permanecen

intactas en alimentos cocinados y procesados. Pueden provocar desde síntomas leves a muy graves.

- *Quitinasas*. Son proteínas de defensa responsables del llamado síndrome *látex-frutas*, por el que algunos pacientes alérgicos al látex (goma natural) pueden presentar síntomas al comer vegetales como el plátano, kiwi, piña, aguacate o castaña (v. capítulo 35) (figura 4).

■ ¿QUÉ ES EL SÍNDROME LTP?

Las *proteínas de transferencia de lípidos (PR-14 o LTP, de Lipid Transfer Proteins)* son proteínas de defensa de amplia distribución en el reino vegetal, presentes en pólenes como el del platanero de sombra, la artemisa, el ciprés, la parietaria y el olivo. Estos pólenes, frecuentes en el área mediterránea, pueden contribuir al desarrollo del llamado síndrome *LTP*, que es como se denomina la alergia alimentaria a vegetales que comparten un alto contenido en estas proteínas:

- Frutas de la familia Rosaceae (melocotón, manzana, pera, cereza, ciruela, nectarina, membrillo, o la almendra, aunque esta suela clasificarse como un fruto seco).
- Frutos secos (nuez, avellana, castaña, cacahuete, etc.).
- Diversos vegetales (kiwi, uva, tomate, lechuga, mostaza y otros).

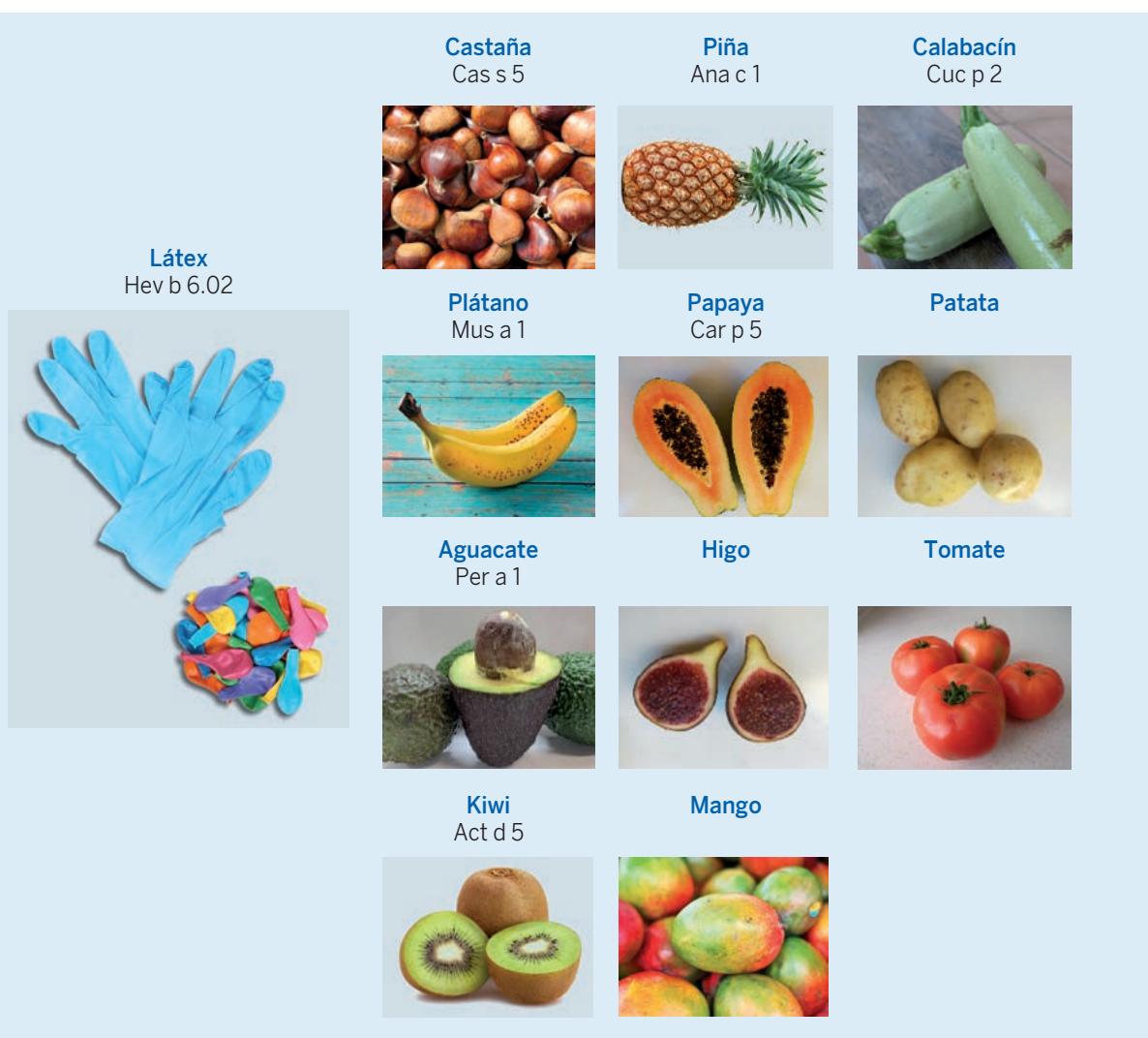


Figura 4. Reactividades cruzadas en el síndrome látex-frutas. Proteínas con identidad parcial con la heveína del látex en distintos vegetales

El contenido en LTP de estos vegetales viene marcado por muchos factores: su madurez, los tratamientos recibidos, las condiciones de almacenaje y las distintas variedades, lo que condiciona la distinta alergenicidad al comerlos.

Las LTP se localizan, sobre todo, en la parte externa de las frutas y verduras, en la piel más que en la pulpa, aunque también en las semillas. Son la mayor causa de alergia alimentaria y de anafilaxia por alimentos entre la población adulta residente en el área mediterránea.

Las LTP son resistentes al calor y a la digestión, por lo que están también presentes en alimentos después de haber sido cocinados y procesados. Pueden provocar síntomas de distinta gravedad, que abarcan desde el picor localizado al área orofaringea (SAO), a síntomas digestivos o sistémicos, incluyendo anafilaxia con riesgo para la vida. Por otra parte, también existen personas

asintomáticas, sensibilizadas a LTP pero que toleran los alimentos que las contienen.

La LTP del melocotón (nombrada con el código *Pru p 3*) abunda sobre todo en la piel, y constituye el alérgeno principal en este síndrome. En general, se suelen presentar síntomas primero con el melocotón y otras frutas de la familia Rosaceae (manzana, cereza, ciruela, etc.) por contacto o por ingestión, que irán seguidos de sensibilización a otras LTP y del desarrollo de síntomas con múltiples vegetales. Además de las frutas rosáceas, se han asociado con un alto riesgo de reacción alimentos como la avellana, la nuez, el cacahuete y el trigo. Otros alimentos que pueden provocar síntomas son la lechuga, la uva y hortalizas como la judía verde o el espárrago. Existen grandes variaciones individuales, y no todos los individuos alérgicos reaccionan a los mismos alimentos (figura 5).



Figura 5. Reactividades cruzadas en el síndrome LTP. Proteínas de transferencia de lípidos (LTP) en distintos vegetales, en la nomenclatura internacional de alérgenos

Se pueden distinguir tres tipos de pacientes con síndrome LTP: hay personas que se sensibilizan a un alimento vegetal rico en LTP sin ser alérgicos al polen; personas sensibilizadas a la LTP de un polen, sin alergia alimentaria asociada; y personas alérgicas a alimentos con LTP en el contexto de polinosis.

■ ¿POR QUÉ UNA MISMA VERDURA NO SIEMPRE DESENCADENA UNA REACCIÓN ALÉRGICA?

Existen algunos factores que pueden amplificar o reducir la capacidad de producir alergia de frutas y verduras. Estos factores se han ido conociendo en años recientes, lo que nos ha permitido entender por qué en unas ocasiones una persona tolera un alimento y en otras no lo tolera.

- *Factores que dependen del alimento.* Algunas de las proteínas responsables de la alergia a frutas y verduras se destruyen después de la cocción (caso de las profilinas o el grupo PR-10); de manera que una

persona alérgica a estas proteínas podrá presentar síntomas cuando ingiera crudos los alimentos que las contengan, pero los tolerará bien cuando hayan sido previamente cocinados y procesados.

- *Factores que dependen de la persona (cofactores de alergia alimentaria).* Algunos factores como el ejercicio físico, el alcohol, la privación del sueño o la toma de analgésicos antiinflamatorios (AINE) entre 2 horas antes y 4 horas después de la ingesta de alimentos, pueden actuar como cofactores de la alergia, y desencadenar y/o amplificar una reacción al comer un alimento que en otras condiciones sí se toleraría. Estos cofactores son especialmente importantes en el síndrome LTP.

■ ¿A QUÉ MÉDICO DEBO ACUDIR?

El alergólogo (médico especialista en Alergología) es el profesional más cualificado para diagnosticar cualquier tipo de patología alérgica.

A través de una correcta historia clínica, y de las exploraciones complementarias, el alergólogo intenta



Figura 6. El diagnóstico de toda alergia a alimentos se basa en una correcta historia clínica, pruebas cutáneas y de laboratorio, y en determinados casos, pruebas de provocación controladas

desentrañar el perfil de sensibilización de cada individuo alérgico, determinar el alérgeno responsable o más importante y las posibles reacciones cruzadas con otros alimentos para personalizar la dieta, y evitar así dietas restrictivas no justificadas. Los vegetales son insustituibles y necesarios para cualquier dieta equilibrada.

El alergólogo aconseja, además, el tratamiento para resolver posibles reacciones, e instruye en el uso de la medicación, enseña a reconocer los alimentos que pueden desencadenar la reacción y las circunstancias que pueden favorecerla o atenuarla. Todo ello encaminado a reducir el impacto en la calidad de vida que supone la alergia a un alimento de consumo tan frecuente como son los vegetales.

■ ¿CÓMO SE DIAGNOSTICA LA ALERGIA A FRUTAS Y VERDURAS?

El diagnóstico de toda alergia a alimentos se basa en una correcta historia clínica, pruebas cutáneas y de laboratorio que buscan demostrar (en la piel o el suero) anticuerpos IgE dirigidos específicamente a unos u otros vegetales, y en determinados casos, pruebas de exposición (o provocación) controladas (figura 6).

Histología clínica

Una observación minuciosa del entorno de la reacción y de sus factores concurrentes ayudan al especialista a establecer un diagnóstico rápido y preciso. En la primera visita, el alergólogo suele recoger una historia detallada y preguntar sobre la frecuencia, la estacionalidad, la gravedad y la naturaleza de los síntomas; el tiempo transcurrido entre la ingesta del vegetal sospechoso y la reacción; y la cantidad de alimento, cómo se comió o la presencia de cofactores.

Pruebas cutáneas

En la alergia a vegetales se utilizan sobre todo dos tipos de pruebas cutáneas, ambas sobre la piel de la cara interna del antebrazo, y ambas indoloras:

- *Prick-test (punción intraepidérmica)*. Se realiza con extractos comerciales obtenidos a partir de alimentos naturales. Consiste en la aplicación de una gota del extracto alergénico, un control positivo (histamina) y un control negativo (suero salino), que se puncionan con una lanceta. La lectura se realiza a los 15 minutos. Se considera positivo si aparece un habón (pápula y rojizo) en la zona probada, mayor que el control negativo.

- *Prick-prick.* Pruebas directas con el vegetal fresco: se realiza una punción sobre la piel a través del propio alimento. Esta prueba es la más sensible para detectar IgE a frutas y verduras.

Una prueba cutánea positiva aumenta la probabilidad de una alergia al alimento, aunque por sí sola no justifica su prohibición, si este se tolera bien.

Pruebas de laboratorio

La IgE específica se puede detectar también en suero por diferentes técnicas, la más habitual denominada InmunoCAP®. Existen también plataformas de análisis múltiples para determinar la IgE específica a muchas moléculas alergénicas a la vez. Estas técnicas resultan más costosas que las pruebas cutáneas, y no se dispone de los resultados en el momento; no obstante, son una herramienta fundamental de apoyo en la detección de la alergia a frutas y verduras y de sus componentes alergénicos. Las pruebas de laboratorio están indicadas como primera opción en los casos en los que exista una enfermedad de la piel que no permite realizar adecuadamente las pruebas cutáneas, o si se están tomando antihistamínicos, que las inhiben.

Pruebas de exposición o provocación oral controlada

La prueba de provocación o exposición controlada es la prueba definitiva para confirmar o descartar que el paciente tolera el alimento. Para el diagnóstico inicial en las personas con una historia clínica clara y reciente, y detección de la IgE específica (en piel y/o en suero) a frutas o verduras, habitualmente no es necesario realizarla. Está indicada en otros casos:

- Cuando la persona no tiene una historia clínica compatible con alergia o es dudosa.
- Cuando no se detecta la IgE específica a frutas/verduras o sus proteínas, con una historia compatible.
- Para discernir la sensibilización asintomática a un determinado alimento de la verdadera alergia. Ya que, debido a la reactividad cruzada con polen, en las pruebas cutáneas y de laboratorio se producen frecuentes falsos positivos.
- Durante la evolución de cada paciente, tras haber realizado una dieta de exclusión más o menos prolongada; sobre todo en niños, a menudo son necesarias pruebas de exposición para detectar el momento de tolerancia del alimento y decidir si ya se puede introducir en la dieta.

La prueba de exposición consiste en la administración de cantidades pequeñas del alimento responsable

de la alergia, aumentando progresivamente cada 15-30 minutos hasta llegar a la cantidad que corresponde a una ración habitual. Pueden hacerse también pruebas previas de exposición por contacto labial, que si son positivas, pueden revelar alergia verdadera a ciertas frutas con un riesgo mínimo de reacciones sistémicas.

■ ¿CÓMO SE TRATA LA ALERGIA A FRUTAS Y VERDURAS?

En el momento del episodio, el tratamiento médico urgente puede asegurar el control de los síntomas y evitar la progresión a un shock anafiláctico de riesgo vital. Según la intensidad de los síntomas, se utilizan antihistamínicos y/o corticoides en las reacciones cutáneas aisladas, y en el caso de reacciones graves, la adrenalina intramuscular es el tratamiento de elección. Es importante llevar siempre consigo la medicación de emergencia, y estar entrenado en cómo reconocer los síntomas, cómo utilizar la medicación y sobre el manejo del autoinyector de adrenalina.

Para prevenir futuras reacciones, lo más tradicional es seguir una dieta de exclusión del alimento responsable y de aquellos que puedan contenerlos en su composición. Esta dieta se individualiza para cada persona según su perfil de sensibilización y teniendo en cuenta las posibles reacciones cruzadas. Los controles evolutivos ayudan a asegurar el seguimiento de la dieta, y despejan dudas del alérgico y su familia sobre cómo seguirla, la posible influencia de cofactores y el control de la medicación, con objeto de evitar al máximo posibles reacciones.

■ ¿SE PUEDE CURAR?

En muchas alergias alimentarias, se están ensayando desde hace más de una década diversos tratamientos activos que permitan minimizar el riesgo de reacciones.

En algunos pacientes con alergia alimentaria grave o múltiples alergias que llevan dietas muy restrictivas, se han utilizado tratamientos con anticuerpos anti-IgE con el objetivo de minimizar reacciones graves y mejorar la tolerancia.

La *inmunoterapia o inducción de tolerancia oral* (ITO) con alimentos consiste en la administración oral del alérgeno alimentario causante de los síntomas, comenzando por cantidades mínimas y progresivamente crecientes con el objetivo de conseguir la tolerancia, minimizar el riesgo de síntomas por contactos accidentales e incluso permitir hacer una dieta normal

o no tan restringida. En la alergia a frutas y verduras, se lleva a cabo casi exclusivamente con la LTP del melocotón (*Pru p 3*), y existen productos comerciales con una determinada cantidad de esta proteína diseñados para protocolos de desensibilización por vía sublingual. En algunos casos, esta inmunoterapia sublingual permite que, tras varios meses de tratamiento, se puedan llegar a ingerir alimentos ricos en LTP, hasta entonces prohibidos.

BIBLIOGRAFÍA

- CISTERÓ BAHIMA, A., y E. ENRIQUE MIRANDA. *Reactividad cruzada en alergia a alimentos. Aplicación de las técnicas de biología molecular*. 1.^a ed. Barcelona: MRA Ediciones, 2005.
- CUESTA HERRANZ, J., M. D. ALONSO DÍAZ DE DURANA, M. I. ALVARADO IZQUIERDO, y E. GONZÁLEZ MANCEBO. «Peculiaridades clínicas de la alergia a los alimentos de origen vegetal». En I. J. Dávila González, I. Jáuregui Presa, J. M. Olaguibel Rivera y J. M. Zubeldia Ortúñoz, eds. *Tratado de Alergología*. 2.^a ed., t. III. Madrid: Ergon, 2015, 1.003-1.021.
- ENRIQUE, E., y A. CISTERÓ BAHIMA. «Specific immunotherapy for food allergy: basic principles and clinical aspects». *Curr Opin Allergy Clin Immunol*, 6 (2006): 466-469.
- FERNANDEZ-RIVAS, M. «Fruit and vegetable allergy». *Chem Immunol Allergy*, 101 (2015): 162-170.
- FOOD ALLERGY RESERACH & EDUCATION. <https://www.foodallergy.org/>. (Fecha de consulta: 25 de mayo de 2020.)
- MATRICARDI, P. M., J. KLEINE-TEBBE, H. J. HOFFMANN, R. VALENTE, C. HILGER, S. HOFMAIER, et al. «EAACI Molecular Allergology User's Guide». *Pediatric Allergy Immunol*, 27 (suppl 23), (2016): 1-250.
- NAVARRO, B., E. ALARCÓN, Á. CLAVER, M. PASCAL, A. DÍAZ-PERALES, y A. CISTERÓ-BAHIMA. «Oral immunotherapy with peach juice in patients allergic to LTPs». *Allergy Asthma Clin Immunol*, 15 (2019): 60.
- THE EUROPEAN ACADEMY OF ALLERGY AND CLINICAL IMMUNOLOGY. <https://www.eaaci.org/>. (Fecha de consulta: 25 de mayo de 2020.)

CAPÍTULO 24

La alergia a cereales, legumbres y frutos secos

Dra. María Cruz Torres Gorri

Médico especialista en Alergología. Médico adjunto de la Sección de Alergología del Hospital General Universitario de Castellón

Dr. Ernesto Enrique Miranda

Médico especialista en Alergología. Jefe de Sección de Alergología del Hospital General Universitario de Castellón

RESUMEN

- La alergia a los frutos secos es, junto con las frutas, la primera causa de alergia alimentaria en los adultos, y una de las primeras en la edad infantil. La alergia a los cereales y a las legumbres tiene una importancia epidemiológica menor.
- El asma del panadero es una de las enfermedades respiratorias ocupacionales más frecuentes. Se caracteriza por cuadros de dificultad respiratoria relacionada con la manipulación e inhalación de la harina.
- La celiaquía no es exactamente una enfermedad alérgica a cereales, sino una enfermedad autoinmune desencadenada por el gluten de los cereales. Sin embargo, comparte el mismo tratamiento que el de las reacciones alérgicas: la evitación.
- En nuestro entorno, la mayor parte de las reacciones alérgicas a las legumbres en la infancia suele desaparecer en la edad adulta.
- La reactividad cruzada es un fenómeno importante en la alergia a alimentos vegetales, y entre legumbres y frutos secos es muy alta. Sin embargo, las repercusiones clínicas en los pacientes varían, dependiendo de los hábitos dietéticos y la situación geográfica.
- La recomendación más importante en la alergia a los frutos secos, las legumbres y los cereales es la evitación del alimento responsable y el uso de la adrenalina autoinyectable en caso de reacciones graves (anafilaxia).
- Existe cierto riesgo de sufrir reacciones alérgicas accidentales por la ingestión de alimentos que incluyen cereales, legumbres o frutos secos como aditivos, o estén ocultos en otros alimentos. Para evitarlas, es de vital importancia la lectura del etiquetado de todos los alimentos industriales o manufacturados.
- En los últimos años se han desarrollado nuevos enfoques para el tratamiento de la alergia alimentaria a vegetales, como el tratamiento con anticuerpos antiimmunoglobulina E y el tratamiento con inmunoterapia específica.

■ ¿ES FRECUENTE LA ALERGIA A LOS CEREALES, LAS LEGUMBRES Y LOS FRUTOS SECOS?

En la infancia, los alimentos que causan alergia de forma más habitual son la leche de vaca y el huevo, mientras que la alergia a alimentos de origen vegetal va adquiriendo mayor importancia con la edad. Así, en los adultos la primera causa de alergia la constituyen los frutos secos y las frutas. Pero en la alergia a los vegetales existe una amplia variabilidad geográfica, debida a los distintos hábitos de consumo y a la exposición a los diversos pólenes de cada zona.

La prevalencia estimada de la alergia a frutos secos varía entre el 0,05 y el 5 % de la población, dependiendo de la zona geográfica, los métodos diagnósticos utilizados y los frutos secos que se incluyan. En Europa, la avellana es el fruto seco que provoca más reacciones alérgicas, seguido de la nuez y la almendra. En EE. UU. son más frecuentes las reacciones al cacahuete, la nuez y el anacardo; mientras que en el Reino Unido prevalecen la nuez, el cacahuete y la almendra.

En los países anglosajones, la alergia al cacahuete se considera un problema de salud pública, puesto que hasta el 0,5 % de la población es alérgica a este alimento y un 50 % aproximadamente de los casos se puede asociar a reacciones de anafilaxia. La alergia a otras leguminosas (garbanzos, lentejas, judías o guisantes) es más común en los países con dieta mediterránea, donde el consumo de estas legumbres es muy habitual.

Los cereales cultivados —trigo, centeno, cebada, avena, maíz o arroz— son una fuente importante de proteínas en las dietas de todo el mundo, y pueden ser responsables de reacciones alérgicas. No obstante, si excluimos la enfermedad celíaca —que no es exactamente una alergia— la prevalencia de la alergia a los cereales es baja, comparada con la asociada a otros grupos de alimentos.

El cereal que mayor cantidad de reacciones alérgicas alimentarias provoca es el trigo, especialmente durante la infancia; este es uno de los motivos por lo que no suele recomendarse introducirlo en la dieta de los bebés hasta los 6 meses de vida. En la edad adulta, el cereal más frecuentemente causante de alergia es el arroz. También pueden provocar reacciones alérgicas otros cereales como la avena, el centeno, la cebada y el maíz.

Otros cereales de menor consumo como la espelta, el sorgo o el mijo son causa de reacciones alérgicas menos frecuentes. El llamado trigo sarraceno (o alforfón) y la quinoa no son cereales como tal, aunque sus harinas y granos se usen de forma similar; y son poco propensos a provocar alergia.

Los cereales, además de su consumo directo como base de pastas y productos de panadería, se utilizan como agente espesante o de relleno en productos cárnicos, bebidas o en multitud de alimentos procesados.

■ ¿CÓMO SE MANIFIESTA TÍPICAMENTE LA ALERGIA A LOS CEREALES?

Puede producir síntomas que afectan a la piel (urticaria o eccema), al aparato digestivo (dolor abdominal, vómitos o diarrea) y/o al aparato respiratorio (dificultad para respirar, ruidos respiratorios, asma, estornudos y secreción nasal, lagrimeo, ojos rojos, edema de párpados). La reacción más frecuente en la infancia es la afectación cutánea; la alergia suele desaparecer con la edad. La alergia al trigo es el tipo de sensibilización que más se ha asociado a la dermatitis atópica en los niños (exacerba las lesiones de eccema en la piel), mientras que en los adultos esta manifestación clínica es ocasional.

■ ¿EXISTEN OTRAS MANIFESTACIONES CLÍNICAS EN LA ALERGIA A LOS CEREALES?

Existen alergias a los cereales con características interesantes y peculiares, como el *asma del panadero* y el *asma por inhalación de polvo de arroz*. Ambas pueden deberse a una reacción de hipersensibilidad frente a una proteína conocida como proteína de transferencia de lípidos (LTP) de gran semejanza con la responsable de la alergia al melocotón (que es la alergia alimentaria más frecuente en España). Pero por razones no del todo conocidas, estas proteínas en el trigo y el arroz sensibilizan a los trabajadores expuestos por inhalación, produciendo solo síntomas respiratorios al inhalar las harinas, pero permitiendo su ingestión sin problema.

El *asma del panadero* es una de las enfermedades respiratorias ocupacionales (causadas por la exposición en el trabajo) más frecuentes, y llega a afectar hasta a un 20 % de los profesionales. Se caracteriza por cuadros de asma y rinitis relacionados con la manipulación e inhalación de las harinas. La mayoría de panaderos y profesionales similares con asma ocupacional están sensibilizados a la harina de trigo (especialmente a su LTP) y, en algunos casos, a los ácaros de almacenamiento que pueden infestar las harinas. También puede ser importante la alergia a ciertos aditivos de la harina, especialmente la enzima alfa-amilasa, que procede del hongo *Aspergillus* y se suele añadir a la harina de trigo para acelerar el proceso de panificación y mejorar la calidad del pan.

El *asma por inhalación de polvo de arroz* también se considera una reacción de hipersensibilidad frente a la LTP del arroz. Su homología con la LTP del melocotón puede dar lugar a fenómenos de reactividad cruzada, cuando el anticuerpo IgE frente a la LTP del melocotón reconoce una proteína similar del arroz, dando lugar a la reacción alérgica. Suele ocurrir en zonas donde el cultivo del arroz está ampliamente extendido. Como curiosidad, se ha llegado a ver incluso en las bodas, al respirar el polvo del arroz que se arroja a los recién casados.

■ ¿EXISTEN REACCIONES GRAVES POR INGESTIÓN DE CEREALES?

La ingestión de cereales también se ha relacionado con reacciones sistémicas graves (*Anafilaxia*), que pueden ocurrir de forma espontánea o más frecuentemente condicionadas por cofactores de alergia alimentaria (v. capítulos previos) y muy especialmente el ejercicio físico. En esta situación (*Anafilaxia inducida por ejercicio*), la persona presenta una reacción tras ingerir el cereal, pero únicamente si tras la ingestión realiza algún tipo de esfuerzo físico. El grado/intensidad de ejercicio realizado, la cantidad de cereal ingerido para generar la reacción e incluso el tiempo que transcurre entre la ingestión y la realización del ejercicio físico pueden ser muy variables. El alérgeno implicado en este tipo de reacciones anafilácticas inducidas por el ejercicio suele ser la proteína ω -5-gliadina del trigo (o *Tri a 19*).

Otras reacciones graves en forma de anafilaxia pueden ocurrir por ingesta inadvertida de cereales ocultos, en otros alimentos procesados en los cuales se emplean cereales como espesante o relleno. De la misma forma, los ácaros e insectos que infestan las harinas pueden provocar también reacciones, que se pueden atribuir erróneamente a los cereales.

■ ¿QUÉ RECOMENDACIONES DEBEN SEGUIR LOS PACIENTES ALÉRGICOS A LOS CEREALES?

La primera recomendación es evitar el alimento responsable de la alergia (trigo, arroz, maíz...) lo cual supone un cuidado especial con los productos manufacturados, así como lectura obligada de las etiquetas, lo que no siempre es fácil. Se debe realizar una dieta estricta de exclusión, tanto del cereal como de los productos que lo contengan.

Las fuentes de consumo de cereales más habituales son el pan, las pastas y productos de panadería (bollos,



El cereal que mayor cantidad de reacciones alérgicas alimentarias provoca es el trigo, especialmente durante la infancia.

pasteles, galletas...). Pero podemos encontrar cereales de forma habitual como agentes espesantes, relleno en productos cárnicos (embutidos, patés) bebidas (malteadas y fermentadas en cereales como la cerveza) y en multitud de alimentos procesados (conservas de pescados y carnes). También hay que tener en cuenta el uso de harinas de trigo, arroz o maíz como espesantes de salsas y rebozados, e incluso en bebidas, como la harina de arroz en el sake japonés y ciertas bebidas dietéticas.

Las personas con alergia a los cereales lo son a las proteínas de los cereales, y toleran normalmente los aceites y grasas procedentes de cereales, como por ejemplo el aceite de maíz, especialmente cuando está altamente refinado (aunque excepcionalmente, puede ocurrir la contaminación de dichos aceites con proteínas residuales del cereal). El almidón de maíz se encuentra también en muchos productos procesados. Cuando en el etiquetado aparece el producto vegetal sin más especificaciones (leche vegetal, grasa vegetal, caldo vegetal, etc.) es recomendable evitar su consumo hasta conocer su composición exacta.

Es aconsejable que los individuos alérgicos a los cereales lleven consigo un tratamiento para usar en caso de ingestión accidental, según el tipo de clínica presentada: antihistamínicos y/o corticoides, y, sobre todo, adrenalina autoinyectable. Es vital que sepan reconocer reacciones graves como la anafilaxia, y que el alérgico y su familia estén entrenados en el manejo del autoinyector.

Las personas con alergia al polen de las gramíneas suelen estar sensibilizados tanto a los pólenes de gramíneas salvajes (herba) como de cultivo (cereales), dada la gran reactividad cruzada que presentan todas ellas. Sin embargo, no existe reactividad cruzada entre alergia respiratoria (asma, rinitis) al polen de gramíneas y alergia alimentaria a cereales. La gran mayoría de los pacientes con alergia a gramíneas consumen cereales sin problemas.

■ ¿LA ENFERMEDAD CELÍACA PUEDE CONSIDERARSE UNA ALERGIA ALIMENTARIA A CEREALES?

En cierto modo sí. La enfermedad celíaca es una reacción adversa a los cereales que se desencadena por un mecanismo inmunológico de tipo autoinmune en personas predispuestas genéticamente. Esto la incluiría dentro de la clasificación de alergia alimentaria (v. capítulo 20). Sin embargo, la celiaquía no obedece a la presencia de anticuerpos IgE frente a alérgenos alimentarios, como sí sucede en las reacciones alérgicas propiamente dichas.

La celiaquía es una enfermedad crónica del intestino delgado producida por una intolerancia frente al gluten. El gluten está formado por diversas proteínas (gliadinas y gluteninas), presentes en cereales como el trigo (incluyendo la espelta), la cebada, el centeno o la avena. Las personas con enfermedad celíaca producen una respuesta de tipo autoinmune en relación a la ingesta de gluten. Los síntomas suelen incluir diarrea, pérdida de peso, dolor abdominal, hinchazón, gases, náuseas, etc., y en los niños, irritabilidad y problemas de crecimiento.

Al no tratarse de un proceso alérgico, no se diagnostica mediante pruebas cutáneas sino mediante determinación en suero de ciertos anticuerpos de tipo IgA (anti-transglutaminasa tisular, antiendomisio, antigliadina). El diagnóstico de confirmación se realiza mediante una biopsia de intestino delgado con técnicas de inmunofluorescencia. El tratamiento consiste en realizar una dieta exenta de gluten, es decir, evitar la ingestión de todos los cereales salvo el maíz, el arroz, el mijo y el sorgo. El llamado trigo sarraceno (o alforfón) y la quinoa no son cereales como tal, y no contienen gluten.

■ ¿A QUÉ LEGUMBRES SE TIENE ALERGIA CON MAYOR FRECUENCIA?

Las leguminosas son plantas dicotiledóneas del orden Fabales cuya principal característica es su fruto



En España, las lentejas son las legumbres más implicadas en las reacciones alérgicas. Las personas alérgicas a esta legumbre suelen también reaccionar a otros tipos, especialmente a los garbanzos, los guisantes o a ambos.

o legumbre (semilla contenida en vaina). Las especies alergénicas más importantes incluyen la lenteja, el garbanzo, el guisante, el cacahuete (este último se suele incluir habitualmente en el grupo de los frutos secos), el altramuz, la judía verde y la soja. El mayor consumo de leguminosas en nuestro medio corresponde a garbanzos, judías y lentejas. Las legumbres, crudas o cocidas, parecen jugar un papel importante en el aumento de alergias alimentarias, debido a su alto contenido en proteínas, junto a cantidades variables de lípidos y vitaminas.

De todas las legumbres, las lentejas son las que más reacciones alérgicas producen en nuestro entorno. Los alérgicos a las lentejas suelen reaccionar también a otras legumbres, con mayor frecuencia a los garbanzos, los guisantes o a ambos.

La soja se consume cada vez más en los países occidentales debido a sus propiedades nutritivas, y se emplea para hacer leches especiales para lactantes con alergia a proteínas de la leche de vaca. Sin embargo, es poco frecuente que la soja produzca alergia mediada por inmunoglobulina E (IgE). Es un alimento especialmente sensible al calor, por lo que muchas personas toleran la soja a pesar de estar sen-

sibilizadas (tal como ocurre también con el maíz). La alergia alimentaria a las proteínas de soja se presenta principalmente en niños de corta edad con dermatitis atópica, que a menudo superan su alergia a la soja tras 12-24 meses de dieta exenta de este alimento. En adultos, el polvo de soja puede provocar síntomas de alergia respiratoria debido a una sensibilización a las proteínas de la cáscara (Gly m 1 y Gly m 2), pero es poco frecuente la reacción por ingestión. Cabe tener en cuenta que existen proteínas alergénicas comunes en legumbres y frutos secos, de forma que ciertas personas con alergia al cacahuete pueden presentar reacciones graves al ingerir soja.

■ ¿TODAS LAS REACCIONES ADVERSAS A LEGUMBRES SON ALÉRGICAS?

Las legumbres pueden provocar otras reacciones de tipo no alérgico.

El *favismo* es una enfermedad genética ligada al cromosoma X, provocada por la ingesta de habas en personas con déficit de la enzima 6-fosfato deshidrogenasa, que se encuentra en el interior de los hematíes (glóbulos rojos de la sangre). La falta de esta enzima ocasiona la rotura de los hematíes cuando se ingieren habas, lo que provoca una anemia hemolítica. Esta enfermedad tiene una incidencia en España de entre 0,1 % y 1 %, especialmente en la cuenca mediterránea. En el caso de personas con actividad enzimática normal, la ingesta de habas no produce ningún problema.

El *latirismo* es una enfermedad producida por la ingesta de almorta (*Lathyrus sativus*), en grandes cantidades y durante largo tiempo, sobre todo en dietas pobres en grasa y proteínas animales. La almorta es una leguminosa de aspecto similar al garbanzo, que contiene un aminoácido análogo al glutamato, capaz de provocar lesiones en las neuronas. Los síntomas provocados por esta enfermedad se manifiestan en el sistema nervioso en forma de rigidez muscular y parálisis de los miembros inferiores. El latirismo tuvo carácter epidémico en los primeros años de la postguerra española, y aún está presente en algunos países subdesarrollados, como en ciertas zonas de la India.

Por otra parte, las legumbres crudas contienen distintas sustancias tóxicas como los fitatos, con actividad anticancerígena, pero que interfieren con la absorción de nutrientes como hierro, calcio y zinc. Los fitatos quedan inactivados tras la cocción de las legumbres, puesto que se degradan por la temperatura elevada. Por este motivo solo se ingieren las legumbres previamente cocinadas.

■ ¿CUÁLES SON LOS PRINCIPALES ALÉRGENOS DE LAS LEGUMBRES?

Los principales alérgenos de las legumbres corresponden al grupo de *proteínas de almacenamiento*. Comprenden un grupo de proteínas que se generan durante la producción de las semillas y se acumulan en grandes cantidades durante su período de maduración. Existen varios tipos de proteínas: globulinas 11S o *leguminas*, globulinas 7S o *vicilinas*, y albúminas 2S o *conglutinas*. Son proteínas grandes y muy similares entre ellas, lo que explica los fenómenos de *reactividad cruzada* entre las distintas legumbres, ya que se encuentran en muchas especies. Al ser proteínas de almacenamiento, su presencia se limita a un grupo de alimentos reducidos como son los frutos secos, las semillas y las legumbres. No se encuentran en el polen, ni en el tallo ni en las hojas, por lo que no comparten alergenicidad con proteínas del polen.

La frecuencia de sensibilización a estas proteínas de almacenamiento suele estar en torno al 50 %, que es lo que define a una proteína como alérgeno principal. Se caracterizan por su resistencia al calor y a los procesos digestivos. De hecho, el calor puede incluso aumentar la alergenicidad de ciertas legumbres como el cacahuete o la lenteja.

Además de las proteínas de almacenamiento, las *proteínas de transferencia de lípidos* (LTP) son otro alérgeno mayoritario de las leguminosas como el cacahuete en los países del sur de Europa.

En la tabla 1 se exponen los principales alérgenos de las legumbres, cereales y frutos secos, su implicación en clínica y los procesos de reactividad cruzada.

■ ¿EN QUÉ CONSISTE LA REACTIVIDAD CRUZADA EN LA ALERGIA A LAS LEGUMBRES?

La presencia de alérgenos similares en diferentes pólenes, frutas, vegetales, frutos secos, cereales o leguminosas se conoce como reactividad cruzada. Este fenómeno es una causa muy frecuente de sensibilizaciones dispares entre múltiples alimentos y pólenes aparentemente no relacionados. Suele plantear un problema añadido al diagnóstico y tratamiento de la alergia a alimentos. En la actualidad, es posible detectar reactividades cruzadas entre alimentos gracias al diagnóstico molecular de laboratorio (*diagnóstico por componentes*), ampliamente desarrollado en la última década para el estudio de la alergia alimentaria.

La reactividad cruzada entre legumbres es muy alta, pero sus repercusiones clínicas varían en función de

Tabla 1. Alérgenos principales de legumbres, frutos secos y cereales

Alimento	Alérgeno	Proteína	Clínica	Reactividad cruzada
Legumbres				
Lenteja (<i>Lens culinaris</i>)	Len c 1	PrA	RS	Cacahuete (Ara h1)
	Len c 2	PrA	RS	Guisante (Pis s 1)
	Len c 3	LTP	SAO, RS	
Cacahuete (<i>Arachis hypogaea</i>)	Ara h 1	PrA (Vicilina)	RS	Lenteja (Len c 1)
	Ara h 2	PrA (Conglutina)	RS	Altramuz (Lup an 1)
	Ara h 3	PrA (Legumina)	RS	Soja, guisante
	Ara h 5	Profilina	SAO	Frutas, verduras y abedul (Bet v 2)
	Ara h 6	PrA (Conglutina)	RS	
	Ara h 7	PrA (Conglutina)	RS	
	Ara h 8	Profilina	SAO	Profilina abedul (Bet v 2)
	Ara h 9	LTP	RS	Frutas rosáceas, avellana, arroz
	Pis s 1	PrA (Conglutina)		Lenteja (Len c 2)
Soja (<i>Glycine max</i>)	Gly m 4	PR-10	SAO, RS	Abedul (Bet v 1), cacahuete (Ara h 8)
	Gly m 5	PrA (Vicilina)	RS	Cacahuete (Ara h 1)
	Gly m 6	PrA (Glicinina)	RS	Cacahuete (Ara h 3)
Altramuz (<i>Lupinus sativus</i>)	Lup an 1	PrA (Vicilina)	RS	Cacahuete (Ara h 2)
	Lup an 3	LTP	RS	Cacahuete (Ara h 9)
Frutos secos				
Avellana (<i>Corylus avellana</i>)	Cor a 1	PR-10	SAO	
	Cor a 8	LTP	RS	
	Cor a 9	PrA (Legumina)	RS	
	Cor a 14	PrA (Conglutina)	RS	
Nuez de nogal (<i>Juglans regia</i>)	Jug r 1	PrA (Conglutina)	RS	
	Jug r 2	PrA (Vicilina)		
	Jug r 3	LTP	RS	Pru p 3
Nuez de Brasil (<i>Bertholletia excelsa</i>)	Ber e 1	PrA (Conglutina)	RS	
Anacardo (<i>Anacardium occidentale</i>)	Ana o 3	PrA (Conglutina)	RS	Pistacho, nuez, avellana, cacahuete
Cereales				
Trigo (<i>Triticum aestivum</i>)	Tri a 14	LTP	Asma del panadero	
	Tri a 19	Omega 5-gliadina	AIE	
Arroz (<i>Oryza sativa</i>)	Ory s 1	β-expansina		

PrA: Proteína de almacenamiento; RS: Reacción sistémica; LTP: Proteína de transferencia de lípidos; SAO: Síndrome de alergia oral; AIE: Anafilaxia inducida por ejercicio.

los hábitos dietéticos y la situación geográfica. En los países del área mediterránea, donde se consume gran variedad de legumbres, es frecuente que las personas con alergia a una legumbre tengan, a su vez, alergia a otras. Pero la sensibilización en las pruebas diagnósticas

no implica necesariamente alergia. Por este motivo, en las personas que han presentado una reacción alérgica con un tipo de legumbre, suele ser necesario comprobar la tolerancia o la alergia a otras leguminosas habituales en su dieta.

■ ¿QUÉ RECOMENDACIONES Y PRECAUCIONES DEBEN SEGUIR LOS PACIENTES ALÉRGICOS A LAS LEGUMBRES?

Al igual que en otros tipos de alergia alimentaria, el único tratamiento disponible en la actualidad es la eliminar de la dieta la o las legumbres responsables de la reacción alérgica. Además, es aconsejable evitar también exponerse a sus vapores de cocción.

Los pacientes alérgicos al cacahuete y la soja deben leer cuidadosamente las etiquetas de los productos manufacturados, ya que son las leguminosas que más habitualmente forman parte de aditivos de otros alimentos, como *alérgenos ocultos*.

Las legumbres se utilizan en la industria alimentaria como aditivos espesantes o estabilizantes de alimentos envasados (goma arábiga E-414, tragacanto E-413, goma guar E-412, algarrobo o goma garrofín E-410). También podemos encontrar legumbres en algún medicamento, fórmula magistral o producto sanitario como el bálsamo de Perú, y como complemento de pan y bollería en forma de harinas (harina de garbanzo, de soja, de algarroba, etc.).

Las reacciones alérgicas a las legumbres se tratan como cualquier reacción alérgica. Si el paciente ha sufrido una reacción grave por ingesta de legumbres o existe el riesgo de ingestión accidental, se aconseja informarse sobre el uso de dispositivos autoinyectables de adrenalina.

■ ¿EXISTEN POSIBILIDADES FUTURAS DE TRATAMIENTO DE LA ALERGIA A LAS LEGUMBRES?

En los últimos años se han ensayado vacunas *subcutáneas* para tratar la alergia al cacahuete con concentraciones progresivamente crecientes del alérgeno. Este tratamiento siempre debe ser administrado en un centro hospitalario y por parte de personal experimentado. Algunos de los individuos alérgicos al cacahuete que recibieron este tipo de inmunoterapia, lograron aumentar la dosis umbral de tolerancia al cacahuete. Sin embargo, se produjeron numerosas reacciones adversas, algunas de ellas graves, por lo que en la actualidad no se emplea este tipo de tratamiento.

Más recientemente se han utilizado vacunas *sublinguales* con menos efectos adversos y mejores resultados que la inmunoterapia subcutánea. Ciertas vacunas sublinguales para tratar la alergia al cacahuete y a la avellana han conseguido aumentar significativamente la dosis de tolerancia y reducir el riesgo de reacciones

alérgicas provocadas por la ingestión. El desarrollo de este tipo de vacunas ha sido posible en parte gracias al desarrollo de la biología molecular; con la generación de alérgenos recombinantes seguros y con escasas reacciones adversas.

En los últimos años se han empleado *anticuerpos monoclonales anti-IgE* (desarrollados para el tratamiento del asma bronquial alérgico y la urticaria crónica) para el manejo de distintas alergias alimentarias. Se administran en inyección subcutánea con intervalos mensuales y en un contexto hospitalario (aunque en la actualidad existe la posibilidad, tras comprobar tolerancia, de autoadministración domiciliaria). Actúan mediante el bloqueo del anticuerpo IgE. Puesto que las enfermedades alérgicas se solapan a menudo en un mismo paciente, se observó que pacientes tratados de su asma alérgica con anticuerpos anti-IgE mejoraban su alergia alimentaria, haciéndose capaces de tolerar cierta cantidad del alimento al que eran alérgicos. En la actualidad se ha observado que personas tratadas con estos anticuerpos han conseguido tolerancia completa al alimento en cuestión. Es un tratamiento empleado mayoritariamente en niños y adolescentes con reacciones alimentarias graves, con riesgo para la vida.

Las nuevas líneas de investigación incluyen los llamados *alimentos hipoalergénicos*, que son alimentos modificados de forma física o química e incluso genéticamente, para reducir su capacidad alergénica y disminuir el riesgo de producir reacciones alérgicas.

Por otro lado, se están llevando a cabo múltiples estudios con *probióticos* (lactobacilos y bifidobacterias). Los probióticos son componentes habituales de la microflora intestinal de las personas. Se desconoce su mecanismo de acción, pero se utilizan experimentalmente en estudios animales, como suplementos microbacterianos vivos con actividad antialérgica.

■ ¿QUÉ SON LOS FRUTOS SECOS?

Los frutos secos son un grupo de alimentos vegetales pertenecientes a grupos botánicos sin relación entre sí. La mayor parte son frutos (almendra, avellana, nuez, pacana, pistacho, anacardo, castaña, nuez de Brasil y nuez de macadamia), algunos son semillas (pipa de girasol, pipa de calabaza y piñón) y uno de los más importantes, el cacahuete, es una legumbre, pero se suele incluir dentro del grupo de los frutos secos. Los frutos secos cuentan con un alto poder nutritivo y son muy importantes en la dieta. Se consumen directamente en forma desecada o formando parte de productos de bollería y pastelería, en helados, en salsas o aceites.



Los frutos secos que más alergia producen en España son la avellana, la nuez y la almendra.

Los frutos secos que más alergia producen son los más consumidos. En nuestro entorno son la avellana, la nuez y la almendra. Suelen presentar reactividad cruzada entre ellos y se consideran un grupo concreto en referencia a la alergia alimentaria.

■ ¿CUÁL ES LA PREVALENCIA DE LA ALERGIA A LOS FRUTOS SECOS?

La alergia a los frutos secos es la primera causa, junto con las frutas, de alergia alimentaria en los adultos. La avellana es el fruto seco que más reacciones alérgicas provoca, aunque siempre hay que tener en cuenta la edad del paciente y el área geográfica que genera distintos hábitos de consumo. En España, por ejemplo, son la nuez o la almendra los frutos secos relacionados con un mayor número de reacciones alérgicas.

En los niños, la sensibilización a un único fruto seco es más habitual, mientras que los adultos suelen presentar sensibilizaciones múltiples. La causa de este aumento de la sensibilización en los adultos se explica por una exposición progresiva a estos alimentos con la edad y por los fenómenos de reactividad cruzada entre los propios frutos secos y entre frutos secos y pólenes.

■ ¿SE PUEDE PREVENIR LA ALERGIA A LOS FRUTOS SECOS?

En el pasado se propuso, como medida potencial para evitar la alergia futura en los niños, la eliminación

por parte de la madre de los alimentos considerados como más alergénicos (leche, huevo, frutos secos) durante el tercer trimestre de gestación y durante la lactancia materna, así como el retraso en la introducción de alimentos de alto riesgo en la dieta del niño. Esta consideración ha sido siempre muy debatida entre los alergólogos, en cuanto a su papel en la prevención de la atopía y la alergia alimentaria. Los consensos internacionales actuales no recomiendan estas medidas, puesto que no ha demostrado efecto alguno sobre la prevención de las enfermedades alérgicas, mientras que sí puede llegar a suponer un déficit nutricional para la madre y el niño.

La historia personal o familiar de atopía es un factor de riesgo importante para hacerse alérgico al cacahuete, especialmente en aquellos casos de dermatitis atópica grave. Sin embargo, ciertos estudios recientes concluyen que, en estos niños atópicos de alto riesgo, la introducción precoz de cacahuete *disminuiría* el riesgo de desarrollar alergia al mismo. Falta por confirmar si estas conclusiones serán extensibles a otro tipo de pacientes y a otros frutos secos, así como cuál sería el período de tiempo en el que convendría introducirlos para reducir el riesgo de desarrollar alergia alimentaria.

La forma de consumir los frutos secos, especialmente al comienzo de la vida, podría influir en la probabilidad de presentar alergia. Así, en las zonas donde el cacahuete se consume frito la prevalencia de alergia es menor que en las regiones donde se suele consumir tostado.

■ ¿QUÉS SON LOS ALÉRGENOS IMPLICADOS EN LA ALERGIA A LOS FRUTOS SECOS?

Los alérgenos de los frutos secos corresponden, por un lado, al grupo de *proteínas de almacenamiento* (proteínas que se generan durante la producción de las semillas y se acumulan en grandes cantidades durante su período de maduración); y, por otro lado, a una serie de *proteínas de defensa vegetal*: las proteínas transportadoras de lípidos (LTP), el grupo PR-10 y las profilinas.

Las proteínas de almacenamiento son resistentes al calor y se asocian a reacciones sistémicas graves, incluso en pacientes que inicialmente solo han presentado alergia oral. Son marcadores de reacciones graves en alergia a los frutos secos. La sensibilización a las proteínas de almacenamiento no se relaciona con la alergia a pólenes.

Las proteínas transportadoras de lípidos (LTP) suelen relacionarse con las reacciones alérgicas a frutas y verduras. Son especialmente importantes en el área

mediterránea, y existe similitud entre las LTP de los pólenes y las de los alimentos vegetales. Se asocian habitualmente a reacciones sistémicas y graves. La LTP del cacahuete (*Ara h 9*) y avellana (*Cor a 8*) son las más prevalentes en nuestro entorno, probablemente por reactividad cruzada con la LTP del melocotón (*Pru p 3*).

Las *proteínas PR-10* son proteínas homólogas al alérgeno mayor del polen de abedul (*Bet v 1*) y suelen ser responsables de reacciones leves orofaríngeas (síndrome de alergia oral).

Las *profilinas* son alérgenos lábiles al calor y raramente asociadas a síntomas clínicos, presentes en todos los pólenes y alimentos de origen vegetal. Las personas con sensibilidad a la profilina suelen tolerar los alimentos cocinados.

Por su parte, los *CCD o determinantes carbohidratados* son un marcador de reactividad cruzada y no provocan reacciones alérgicas. Están en el polen y en alimentos de origen vegetal, así como en venenos de insectos, y son responsables de pruebas alérgicas positivas sin significado clínico.

■ ¿QUÉ SÍNTOMAS PRODUCEN LAS REACCIONES ALÉRGICAS A LOS FRUTOS SECOS?

La clínica de alergia a los frutos secos puede variar desde síntomas orofaríngeos leves y aislados tipo picor/ardor en lengua y labios (síndrome de alergia oral) hasta reacciones de *anafilaxia* potencialmente mortales con hipotensión y broncoespasmo. Dentro de este amplio abanico pueden aparecer síntomas rinoconjuntivales (estornudos, mucosidad y lagrimeo), enrojecimiento cutáneo, síntomas digestivos (dolor abdominal, vómitos, diarrea), urticaria y/o angioedema. Los síntomas pueden desarrollarse minutos después de ingerir el fruto seco, o tardar algunas horas. La sensibilización frente a *proteínas* de almacenamiento y a las LTP suele indicar reacciones más graves.

Las reacciones de anafilaxia por frutos secos son más frecuentes en personas con diagnóstico de asma, con episodios previos de reacciones graves y en aquellos que han presentado reacciones previas con trazas.

Como en otras alergias alimentarias, en los adultos existe una serie de cofactores importantes en el desarrollo de reacciones sistémicas como son el ayuno, el ejercicio físico, la menstruación, o la toma concomitante de alcohol o antiinflamatorios no esteroideos (AINE).

En los países anglosajones, el fruto seco más frecuentemente implicado en reacciones graves es el cacahuete, mientras que en el área mediterránea las reacciones que revisten mayor gravedad se presentan



Al igual que para los cereales y las legumbres, la evitación del alimento implicado y la lectura del etiquetado de los alimentos manufacturados es la principal recomendación para las personas con alergia a frutos secos.

con el resto de frutos secos, donde las LTP son los alérgenos principales.

Los frutos secos no suelen provocar síntomas por inhalación, aunque se han descrito casos anecdóticos de reacciones alérgicas por inhalación de vapores de cocción de frutos secos y por contacto (compartir utensilios de cocina, por besos, etc.).

■ ¿QUÉ PRECAUCIONES DEBEN TENER EN CUENTA LAS PERSONAS CON ALERGIA A LOS FRUTOS SECOS?

Al igual que para los cereales y las legumbres, evitar el alimento responsable y leer meticulosamente el etiquetado de los alimentos manufacturados constituyen la principal recomendación. Hay que tener en cuenta el uso generalizado de los frutos secos en salsas, helados, pastelería, bollería o en aceites, que pueden ser fuente de alérgenos ocultos causantes de reacciones accidentales. En cuanto a la exención de frutos secos en la dieta, las recomendaciones deben individualizarse. La mayor parte de las personas alérgicas a los frutos secos toleran cantidades mínimas (trazas); solo un reducido número de pacientes pueden presentar reacciones alérgicas con esas cantidades. Como siempre, en caso de reacciones graves o alto grado de sensibilización, es importante conocer el uso y el manejo de un autoinyector de adrenalina.

■ ¿PUEDE CONLLEVAR PROBLEMAS NUTRICIONALES LA ALERGIA A LOS FRUTOS SECOS, CEREALES O LEGUMBRES?

Los adultos suelen presentar alergia a un grupo restringido de alimentos, cuya eliminación de la dieta no conlleva ningún déficit nutricional. En los niños, sobre todo aquellos con alergia alimentaria múltiple (leche, huevo, legumbres, frutos secos, pescados, etc.) la realización de una dieta correcta es especialmente difícil y se requiere una adecuada coordinación entre el pediatra y el alergólogo con el propio afectado y su familia, para asegurar un desarrollo pondoestatural normal; es muy recomendable, además, el consejo de un especialista en nutrición.

■ ¿QUÉ ES LA INDUCCIÓN ORAL DE TOLERANCIA O DESENSIBILIZACIÓN CON ALIMENTOS?

En determinadas personas con alergias alimentarias graves y una alta probabilidad de ingestión accidental, a veces es necesario llevar a cabo una desensibilización oral con el alimento, también conocida como *inducción de tolerancia oral* (ITO). La mayor experiencia en inducción de tolerancia es con las proteínas de leche de vaca y huevo en niños, pero también se realiza con otros alimentos.

La ITO consiste en la administración oral al individuo alérgico de pequeñas cantidades progresivamente crecientes del alimento responsable, de manera pautada,

hasta alcanzar la tolerancia para poder introducirlo en su dieta con normalidad. El objetivo es alcanzar la tolerancia completa del alimento; aunque si no se consigue, en ocasiones se logra una tolerancia parcial, lo cual disminuye el riesgo de presentar una reacción grave tras la ingestión inadvertida del alimento. En casos de alergia alimentaria muy grave, antes de la ITO puede ser necesario un tratamiento con anticuerpos anti-IgE para obtener mejores resultados en la desensibilización al alimento (v. capítulo 27).

■ BIBLIOGRAFÍA

- BLANCO, C., L. ALMEIDA, R. CASTILLO, R. SÁNCHEZ-MONGE, y M. FERNÁNDEZ-RIVAS. «Síndromes de reactividad cruzada en alergia a los alimentos». En A. Peláez e I. J. Dávila, eds. *Tratado de alergología*. Madrid: Ergon, 2007, 915-938.
- CISTERÓ-BAHIMA, A., y E. ENRIQUE. *Reactividad cruzada en alergia a alimentos*. Barcelona: MRA Ediciones, 2004.
- ENRIQUE, E., J. LÁZARO, J. CUESTA, y A. CISTERÓ-BAHIMA. «Peculiaridades clínicas de la alergia a los alimentos de origen vegetal». En A. Peláez e I. J. Dávila, eds. *Tratado de alergología*. Madrid: Ergon, 2007, 857-877.
- SMEEKENS, J. M., K. BAGLEY, y M. KULIS. «Tree nut allergies: Allergen homology, cross-reactivity, and implications for Therapy». *Clin Exp Allergy*, 48 (2018): 762-772.
- SOCIEDAD ESPAÑOLA DE ALERGOLOGÍA E INMUNOLOGÍA CLÍNICA. *Alergológica 2015*. <https://www.seaic.org/inicio/noticias-general/alergologica-2015.html>. (Fecha de consulta: 13 de mayo de 2020.)
- WANG, J. «Peanut, tree nut, and seed allergy: clinical features». En UpToDate [en línea]. <https://www.upto-date.com/contents/peanut-tree-nut-and-seed-allergy-clinical-features>. (Fecha de consulta: 13 de mayo de 2020.)

CAPÍTULO 25

La alergia a pescados y mariscos y *Anisakis simplex*

Dra. Ana Fiandor Román

Médico especialista en Alergología. Jefe de Sección del Servicio de Alergia del Hospital Universitario La Paz, Madrid

Dra. M.^a Teresa Audicana Berasategui

Médico especialista en Alergología e Inmunología Clínica. Servicio de Alergología e Inmunología Clínica del Hospital Universitario Araba, Vitoria

RESUMEN

- Los pescados y mariscos con frecuencia son responsables de reacciones de alergia alimentaria, especialmente en los adultos y en niños mayores.
- Existe una elevada reactividad cruzada entre los diferentes tipos de pescados, y habitualmente las personas se hacen alérgicas a varias especies. El alérgeno responsable más común es una proteína muscular del grupo de las parvalbúminas.
- También entre los distintos mariscos (crustáceos y moluscos) se produce una elevada reactividad cruzada y, aunque la situación clínica más frecuente es la alergia simultánea a varios crustáceos, son posibles otras situaciones: crustáceos y moluscos, moluscos aislados, o crustáceos y algún tipo de moluscos. El alérgeno principal es una proteína del grupo de las tropomiosinas.
- El tratamiento de estas alergias es la dieta de exclusión.
- Los anisákitos son los parásitos marinos que más enfermedades producen en el mundo occidental. Pueden dar lugar a enfermedades por la parasitación (generalmente transitoria) y la reacción alérgica (consecuencia de activar una respuesta inmunitaria de tipo IgE), cuya posibilidad de ocurrir sin una parasitación previa no está plenamente aclarada.
- La patología inducida por el parásito *Anisakis simplex* es más frecuente en personas adultas, y puede ocasionar desde un cuadro similar a una gastroenteritis hasta un choque anafiláctico que precisará de tratamiento intensivo.
- El diagnóstico de alergia a *Anisakis* suele hacerse a través de pruebas cutáneas y serología (determinación de IgE específica); el diagnóstico de la parasitación aguda por *Anisakis* puede requerir una endoscopia diagnóstico-terapéutica.
- El *Anisakis* puede estar presente en pescados marinos y moluscos céfalópodos, pero no en los crustáceos ni en los peces de río.
- La población general, como consumidores, debe conocer los riesgos del consumo de pescado crudo o poco cocinado. El consumo de pescado bien cocinado y precongelado puede reducir drásticamente la incidencia de parasitación y de alergia al *Anisakis*.

■ ¿QUÉ ES EL PESCADO?

El término *pescado* se aplica a los peces extraídos del agua para su consumo. Los peces son animales vertebrados acuáticos, normalmente de sangre fría, que respiran a través de las branquias y nadan gracias a sus aletas. Pueden ser de agua dulce o salada, y se encuentran en ríos, lagos, mares, océanos y en todo tipo de climas. Son el grupo más grande de los animales vertebrados (tabla 1), con más de veinte mil especies, el 40 % de ellas viviendo en agua dulce y el resto en los mares, y con algunas especies, como los salmones o las anguilas, capaces de pasar de un medio a otro.

Los peces se clasifican en tres grandes grupos (clases): peces óseos (u *osteictios*), peces cartilaginosos (o *condrichtios*) y peces sin mandíbula (o *agnatos*). Los peces óseos son el grupo más numeroso, y la mayoría de los peces comestibles pertenecen a este grupo (tabla 2).

■ ¿QUÉ ES LA ALERGIA AL PESCADO?

Es una reacción adversa, mediada por un mecanismo inmunológico, frente a ciertas proteínas de pescados, habitualmente mediada por anticuerpos de la clase IgE, específicos para el pescado.

Los pescados también pueden causar reacciones adversas no alérgicas, a través de mecanismos no inmunológicos, generalmente por la presencia de sustancias tóxicas en su carne. En este caso, la reacción se dará en cualquier persona que haya ingerido suficiente cantidad de pescado, sin necesidad de ser alérgica. En nuestro medio la reacción tóxica más común es la intoxicación escombroide o *escombroidosis*, producida por pescados azules en mal estado, especialmente de la familia de los *escombriformes* (atún, bonito, caballa), que acumulan un exceso de histamina y sustancias similares, responsables de los síntomas. Tras la ingestión del pescado aparecen manchas rojas y calor en la cara, junto con diarrea, dolor de estómago, náuseas y dolor de cabeza.

En otras ocasiones, el pescado puede estar infectado por parásitos, y quien lo ingiere desarrolla una reacción alérgica, que no le ocurrirá si consume el mismo pescado sin parásitos. En nuestro medio, estas reacciones se deben frecuentemente a la larva de un parásito llamado *Anisakis simplex*.

Más raramente, el pescado también puede acumular toxinas cuando ingiere cierto tipo de algas microscópicas (*dinoflagelados*). Los cuadros que originan estas toxinas (como la *ciguatera* y otros) son sobre todo neurológicos, gastrointestinales y respiratorios (figura 1).

Tabla 1. Clasificación de los animales

Invertebrados		Vertebrados	
Superclase	Clase	Superclase	Clase
Moluscos	Gasterópodos Bivalvos Cefalópodos	Peces	Óseos Cartilaginosos Agnatos
Equinodermos		Tetrápodos	Anfibios Reptiles Aves Mamíferos
Artrópodos	Insectos Arácnidos Crustáceos Miriápodos		
	Otros		

Tabla 2. Clasificación de los peces

Peces óseos (<i>osteictios</i>)	
Anguiformes	Anguila, congrio
Cupleiformes	Sardina, boquerón
Salmoniformes	Salmón, trucha
Gadiformes	Merluza, bacalao, bacaladilla, faneca
Lophiiformes	Rape
Perciformes:	
• <i>Escombriformes</i>	Atún blanco, atún rojo, caballa, melva, bonito
• <i>Xiphiidae</i>	Pez espada
• Otras familias	Lubina, salmonete, mero, besugo, breca, dorada, dentón, palometa, chicharro, lecha
Pleuronectiformes	Gallo, rodaballo, lenguado
Scorpeniformes	Cabracho, rubio
Peces cartilaginosos (<i>condrichtios</i>)	Cazón, raya
Peces sin mandíbula (<i>agnatos</i>)	Lamprea

■ ¿CUÁLES SON LOS ALÉRGENOS DEL PESCADO?

En nuestro entorno, la mayoría de las reacciones alérgicas a pescados se producen por pescados *gadiformes* (merluza, bacaladilla) y *pleuronectiformes* (gallo, lenguado). Es menos común la alergia a *escombriformes* (atún, bonito, caballa) y a pez espada, tolerados por muchos individuos alérgicos a otros pescados.

La composición proteica y grasa de los peces varía entre las diferentes especies y también entre individuos



Figura 1. Reacciones adversas causadas por pescados y mariscos

de una misma especie, dependiendo de la parte anatómica, la edad, el medio ambiente, la estación del año, la alimentación, o los cambios sexuales relacionados con el desove.

Los alérgenos principales son unas proteínas (*parvalbúminas*) que se encuentran en el músculo del pescado (figura 2). Son proteínas que resisten al calor y no

se modifican al cocinarlas, y son muy similares en las diferentes especies de pescado; por eso la mayor parte de los pacientes alérgicos al pescado lo son a varias especies. Los pescados escombríformes también tienen parvalbúmina, pero en menor cantidad que los de otros grupos (y con más dificultad de unirse a anticuerpos IgE), lo que contribuye a que produzcan menos alergia.

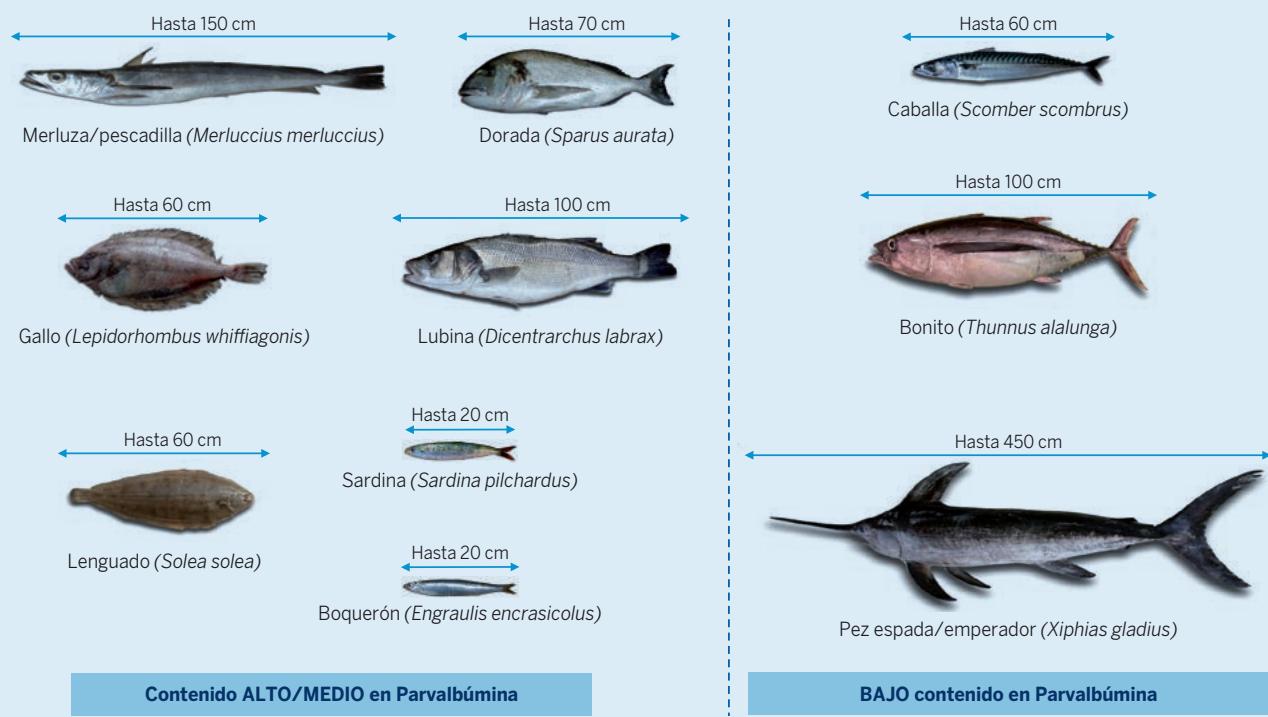


Figura 2. Pescados más consumidos en España

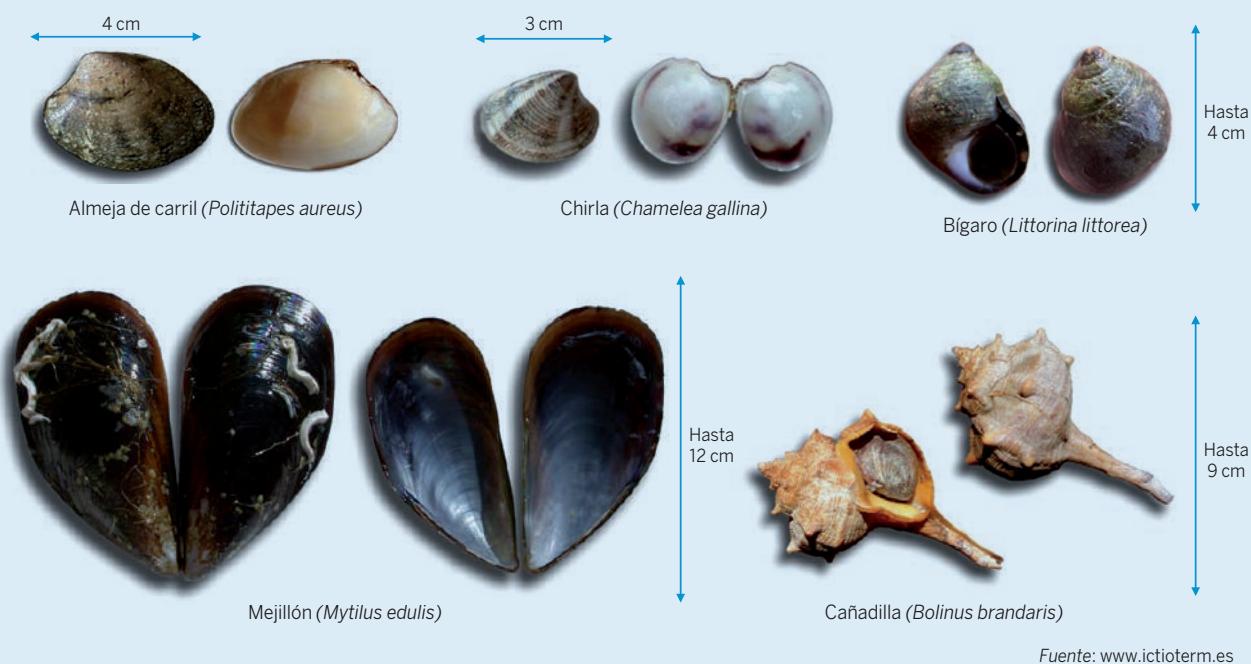


Figura 3. Especies de moluscos bivalvos y gasterópodos de consumo frecuente en España

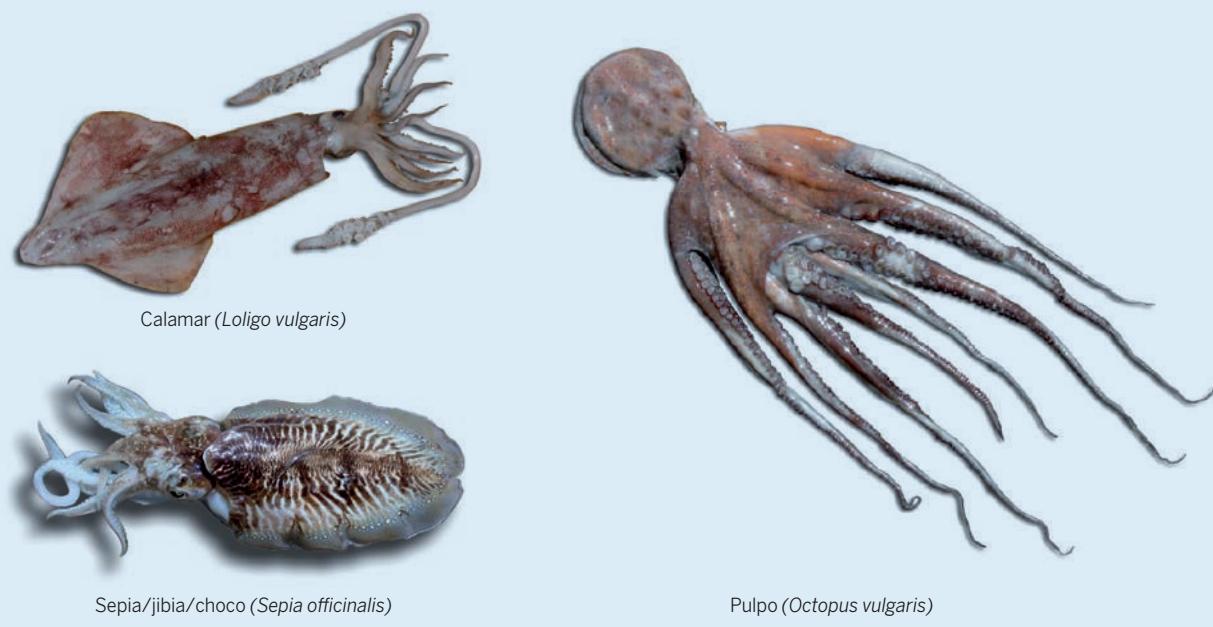
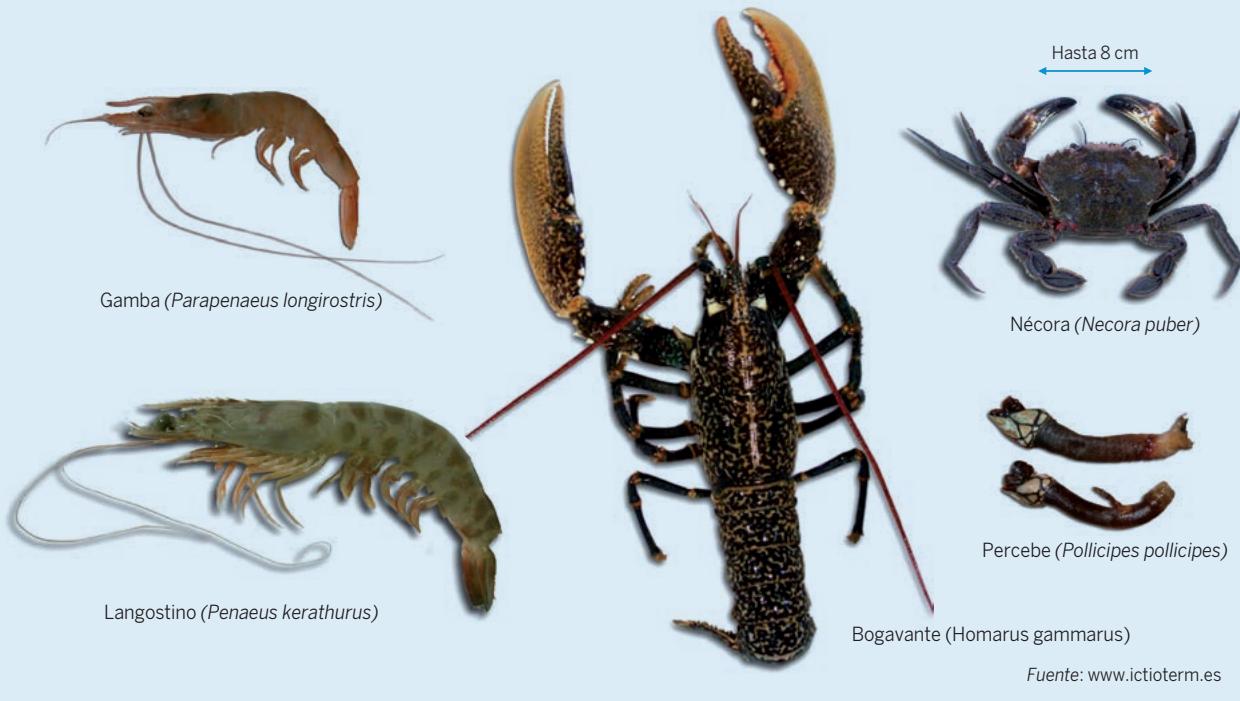


Figura 4. Especies de moluscoscefalópodos de consumo frecuente en España

También se han descrito otras proteínas, no parvalbúminas, que pueden actuar como alérgenos. Algunas de estas proteínas son específicas de especie (solo las

contiene una especie determinada, por ejemplo, el salmón, o el gallo) y las personas sensibilizadas a ellas pueden tolerar pescados de otras especies.



Fuente: www.ictiogram.es

Figura 5. Especies de crustáceos de consumo frecuente en España

■ ¿ES FRECUENTE LA ALERGIA AL PESCADO?

El pescado es un alimento frecuentemente implicado en reacciones alérgicas en zonas de elevado consumo, como es el caso de la Europa mediterránea.

Las reacciones alérgicas al pescado surgen ya en los primeros años de vida, coincidiendo con su introducción en la dieta, hacia el primer año de vida. En los niños de corta edad constituye la tercera causa de alergia a alimentos, por detrás de la leche y del huevo; en los adultos es el alimento responsable del 12-14 % de los casos de alergia en nuestro entorno.

La alergia al pescado puede perdurar durante décadas o incluso toda la vida. Por ello, más de la mitad de las personas alérgicas al pescado son adultos y jóvenes mayores de 15 años.

■ ¿QUÉ ES EL MARISCO?

Marisco es un término culinario que engloba distintos animales invertebrados acuáticos comestibles, generalmente marinos. La mayoría de los mariscos pertenecen al grupo de los crustáceos o de los moluscos, pero también son mariscos los equinodermos (erizo de mar). Hay tres tipos de moluscos: cephalópodos, bivalvos y univalvos o gasterópodos (figuras 3 a

Tabla 3. Clasificación de los mariscos

Moluscos	
Gasterópodos (univalvos)	Lapa, bígaro o caracolillo, cañadilla, zamburiña
Bivalvos	Almeja, mejillón, ostra, vieira, berberecho
Cefalópodos	Pulpo, sepia, pota, calamar
Crustáceos	
Gamba, langostino, quisquilla, carabinero, langosta, bogavante, cigala, buey de mar, centollo, nécora, cangrejo, percebe	
Equinodermos	
Erizo de mar	

5, tabla 3). El caracol de tierra es un molusco gasterópodo comestible, pero no es un marisco, ya que no es acuático.

■ ¿QUÉ ES LA ALERGIA AL MARISCO?

Es una reacción inmunológica a los mariscos, mediada por anticuerpos de la clase IgE, similar a la que se ha descrito con el pescado.



En España, los mariscos causan el 14,8 % de los casos de alergia alimentaria en los adultos, y en nueve de cada diez casos los crustáceos son el alimento responsable.

Los mariscos también pueden producir reacciones por estar contaminados con gérmenes o toxinas. Esto ocurre con más frecuencia con los moluscos, que se alimentan por filtración, lo que les hace acumular cualquier tóxico que se encuentre en el ambiente. Estos pueden ser tanto gérmenes como bacterias o virus (*Staphylococcus aureus*, virus de la hepatitis A, virus entérico), y causan síntomas gastrointestinales, horas después de haber ingerido el marisco.

Como ocurre con ciertos pescados, la carne del marisco también puede acumular toxinas procedentes de algas microscópicas (*dinoflagelados*) con las que se haya alimentado. Los síntomas que originan estas toxinas son sobre todo neurológicos, y a veces también gastrointestinales y respiratorios.

■ ¿CUÁLES SON LOS ALÉRGENOS DEL MARISCO?

El marisco contiene muchas proteínas, pero no todas producen alergia. La gamba (o camarón) es el crustáceo más estudiado y el primero en el que se descubrió su alérgeno principal, una proteína (*tropomiosina*), que supone el 20 % de sus proteínas solubles.

Las tropomiosinas son proteínas fibrosas presentes en el músculo de los crustáceos y los moluscos, y también en otros invertebrados no comestibles: los ácaros del polvo, la mosca de la fruta o las cucarachas. La tropomiosina, como alérgeno común a todos estos animales, es la base de las asociaciones de la alergia a

los crustáceos y los moluscos entre sí, y con la alergia respiratoria a los ácaros.

Las tropomiosinas son proteínas termoestables (resistentes al calor) e hidrosolubles, por lo que se encuentran en el líquido de cocción y pueden ser transportadas en los vapores de cocción.

Además, en el marisco se han descrito otras proteínas alergénicas, la mayoría relacionadas con la contracción muscular (*arginín-quinasa* y otras); o la *hemocianina*, presente en la cabeza (cefalotórax) de los crustáceos, relevante cuando se consumen los crustáceos enteros. También se han descrito proteínas alergénicas específicas de cada especie.

■ ¿ES FRECUENTE LA ALERGIA AL MARISCO?

La alergia al marisco es más frecuente entre los adultos: el 90 % de los alérgicos son mayores de 15 años. Cuando aparece en la infancia suele ser muy persistente. En España, los mariscos causan el 14,8 % de los casos de alergia alimentaria en los adultos, y en nueve de cada diez casos los crustáceos son el alimento responsable.

La manipulación de los mariscos y los pescados puede causar reacciones alérgicas respiratorias y cutáneas. En las últimas décadas ha aumentado el consumo de pescados y mariscos a nivel mundial y, de forma paralela, se han incrementado las reacciones alérgicas de origen laboral.

■ ¿QUÉ SÍNTOMAS PRODUCEN LA ALERGIA AL PESCADO Y LA ALERGIA AL MARISCO?

Son similares a las de otras alergias alimentarias. Los síntomas suelen aparecer inmediatamente después de su ingestión, en los primeros 30-60 minutos.

Los síntomas más habituales son los cutáneos, generalmente picor y lesiones de la piel en forma de ronchas (*urticaria*) e hinchazón localizada (*angioedema*). También pueden aparecer síntomas digestivos (dolor abdominal, náuseas, vómitos, diarrea) y respiratorios (estornudos, moqueo, asma). En algunos casos, las reacciones que presenta el paciente pueden llegar a ser muy graves, con participación de varios órganos (*anafilaxia*), incluso con riesgo vital (v. capítulo 34). Los pacientes asmáticos tienen mayor riesgo de desarrollar reacciones graves.

La alergia al pescado y al marisco también pueden desencadenarse por contacto o por inhalación de los vapores de cocción o de las partículas desprendidas durante su manipulación (desconchado, corte,

etc.). Cuando la reacción se desarrolla por contacto, casi siempre se manifiesta como urticaria. Algunos pacientes son tan sensibles que pueden desarrollar los síntomas cutáneos al permanecer en ambientes donde haya pescado/marisco, sin llegar a tocarlo. La inhalación de vapores de cocción puede producir una crisis de asma, sobre todo en personas previamente asmáticas.

La mayoría de los individuos alérgicos al pescado lo son frente a distintas especies. Entre los alérgicos al marisco la situación clínica más habitual es la sensibilización simultánea a varios crustáceos y a moluscos, pero caben todas las combinaciones: alergia solo a crustáceos, solo a moluscos, a crustáceos y bivalvos, etc.

La alergia al pescado es independiente de la alergia al marisco, aunque puede haber personas que presenten ambas a la vez. La mayor parte de las personas alérgicas al marisco están sensibilizadas también a los ácaros del polvo (*síndrome ácaros-marisco*), pero no ocurre al revés.



Figura 6. Pruebas cutáneas positivas a distintas especies de pescados y crustáceos en un varón de 22 años con alergia simultánea

■ ¿CÓMO SE DIAGNOSTICA LA ALERGIA AL PESCAZO Y/O AL MARISCO?

La herramienta fundamental es la *historia clínica*. Es importante aportar al especialista todos los detalles que se recuerden:

- Número de reacciones presentadas, cuándo y en qué circunstancias.
- Pescados/mariscos responsables y forma de preparación, incluidos condimentos.
- Otros alimentos ingeridos junto al pescado/marisco.
- Período transcurrido entre la ingestión y la aparición de los síntomas.
- Síntomas e intensidad y duración de las reacciones.
- Síntomas tras el contacto o la exposición a vapores de pescado/marisco.
- Tolerancia para otras especies de pescado/marisco, antes y después de la última reacción.

Una vez establecida la sospecha, se procede al estudio complementario necesario para demostrar la existencia de IgE frente al alimento (pruebas cutáneas y pruebas de laboratorio). El pescado y el marisco van juntos en muchas preparaciones culinarias, por lo que a menudo el estudio se realiza con ambos. Además, deberá excluirse una alergia a *Anisakis simplex*.

- **Pruebas cutáneas:** se realizan en punción intraepidérmica (*prick-test*), con extractos de pescados y de distintos mariscos (figura 6). En algunos casos,

puede ser necesario utilizar el propio alimento en fresco (*prick-prick*). (v. capítulo 41).

- **IgE sérica específica:** demostración de la IgE específica en la sangre de los pacientes mediante diversas técnicas (v. capítulo 42). Es un método más caro y menos sensible que las pruebas cutáneas, pero ofrece información adicional útil en el seguimiento de la enfermedad.

Cuando el resultado del estudio no es concluyente, se realizan *pruebas de exposición controlada*, que consisten en la ingestión de cantidades crecientes y progresivas del alimento en estudio para comprobar si el paciente lo tolera. Estas pruebas siempre se llevan a cabo supervisadas por personal médico experto, y con los medios necesarios para tratar adecuadamente las posibles reacciones (v. capítulo 44).

■ ¿CÓMO SE TRATA LA ALERGIA AL PESCAZO Y/O AL MARISCO?

El único tratamiento disponible en la actualidad es seguir una dieta exenta de los pescados o mariscos responsables de la alergia y sus derivados, y evitar además el contacto y la exposición a los vapores de cocción.



Anisakis, un parásito de los pescados y moluscos marinos, presente en la bacaladilla cruda.

Dado que hay pacientes alérgicos a pescados o mariscos que toleran algunas especies, las restricciones dependen de la historia clínica y de las provocaciones específicas para cada alimento. Si no se está seguro de la tolerancia (por la propia experiencia de cada alérgico, o por pruebas de exposición), lo más sensato es evitar ingerir todos los tipos de pescado o de marisco, según el caso. Se recomienda tener especial cuidado con las comidas fuera de casa y, en particular, evitar restaurantes especializados en pescados y mariscos. Para realizar bien la dieta, hay que tener en cuenta las siguientes recomendaciones:

- Leer cuidadosamente los ingredientes de los alimentos antes de consumirlos.
- Evitar los alimentos fritos en aceite usado de pescados o mariscos.
- Lavar adecuadamente los utensilios usados para cocinar pescados o mariscos.
- Vigilar las posibles fuentes ocultas de pescado: sopas, pizzas, paellas, rollitos congelados de cangrejo (*surimi*) y otros mariscos de imitación, caviar, gelatinas, vitaminas u omega 3 procedentes de aceite de pescados o de hígado de bacalao, harinas de pescado y animales alimentados con harinas de pescado, salsa Worcester, ensalada César, vinos y bebidas clarificadas con cola de pescado.
- Tener presente que ciertos medicamentos y cosméticos pueden ser también fuentes potenciales de alérgenos de pescado.

Tanto el pescado como el marisco están entre los 14 alimentos descritos como los causantes más frecuentes

de alergia, por lo que han sido incluidos internacionalmente en las listas de declaración obligatoria del etiquetado de alimentos (v. capítulos 20 y 27).

Además de la dieta, es fundamental que los alérgicos sepan reconocer sus propios síntomas de alergia, que conozcan las medidas de tratamiento necesarias y que lleven consigo los medicamentos indicados por su alergólogo. En el caso de los niños, es de vital importancia que las personas encargadas de su cuidado (padres, cuidadores, maestros, etc.) hayan sido entrenadas al respecto (v. capítulo 27).

■ ¿QUÉ RELACIÓN TIENE LA ALERGIA A PESCADOS Y/O MARISCOS CON LA ALERGIA AL YODO?

Ninguna. Como ya se ha explicado, los individuos alérgicos a pescados o mariscos lo son a sus proteínas, no al yodo. Las personas alérgicas a estos alimentos pueden recibir yodo en cualquiera de sus formas sin mayores precauciones que la población general, incluyendo, por ejemplo, el yoduro potásico en embarazadas, el antiséptico povidona yodada (*Betadine*®), o los contrastes yodados utilizados en las exploraciones radiológicas.

■ ¿QUÉ ES EL ANISAKIS?

Anisakis simplex es un parásito de pescados y moluscos marinos, el más importante de la familia de los anisákitos, que son nematelmintos (gusanos cilíndricos) cuya forma adulta habita en los grandes mamíferos marinos. Las larvas de *Anisakis* son visibles a simple vista en el abdomen de los pescados parasitados, formando ovillos en su paquete visceral o enquistadas en el músculo más próximo a la cavidad abdominal. Se estima que hasta el 80 % de algunas especies de pescados marinos (merluza, bacaladilla, anchoa, etc.) pueden estar parasitados.

■ ¿DÓNDE SE HALLA HABITUALMENTE EL ANISAKIS?

El *Anisakis* requiere para su reproducción de un ciclo biológico que incluye varios hospedadores en el ecosistema marítimo (figura 7). El parásito adulto se encuentra en mamíferos marinos —hospedador definitivo—, en particular cetáceos (ballenas, delfines, marsopas, orcas, narvales) y pinnípedos (focas y morsas). En sus estómagos, las larvas alcanzan el estado adulto y la madurez sexual, de modo que se expulsan los huevos

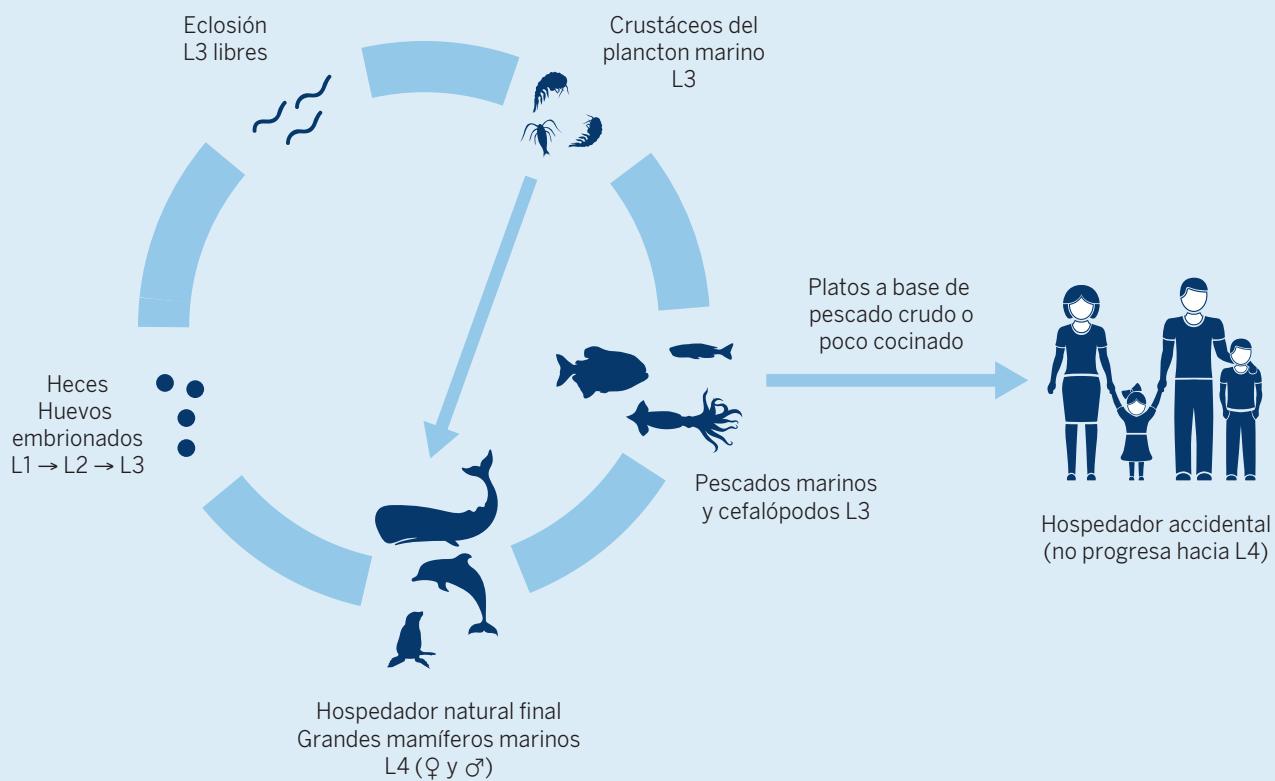


Figura 7. Ciclo biológico del *Anisakis simplex*

fecundados al mar a través del aparato digestivo, por las heces del hospedador definitivo.

Los huevos expulsados alojan la larva en su estadio inicial (L1), desde el que ha de madurar hasta L3. Para ello, antes de parasitar a los peces, pasa por otros *hospedadores intermedios* (eufáusidos o diminutos crustáceos del planctón) presentes en el *krill* oceánico. Los peces, los moluscos y las ballenas adquieren la parasitación al alimentarse de plancton o al ingerir a su vez otros peces contaminados previamente con larvas de *Anisakis*.

El hombre puede consumirlo al ingerir pescados parasitados por las larvas, pero no somos un hospedador adecuado para este parásito, de modo que habitualmente no se completa su ciclo vital en la especie humana, que resulta pues un *hospedador accidental*.

■ ¿QUÉ ESPECIES DE PECES PUEDEN CONTENER LARVAS DE ANISAKIS?

Se considera que cualquier pescado marino es susceptible de estar parasitado por larvas de anisá-

kidos. Algunos pescados de nuestros caladeros están altamente parasitados, especialmente los ejemplares de merluza y anchoa; otras especies, como el gallo o el verdel, sufren menor parasitación y representan un riesgo más bajo. Las larvas de *Anisakis* pueden estar también presentes en los moluscos cefalópodos (calamares, pulpo), pero no en los bivalvos (ostras, almejas, mejillones, berberechos, etc.), ni en los crustáceos, ni en los peces de río como la trucha, la panga o la carpa.

■ ¿QUÉ PLATOS DE PESCAZO ENTRAÑAN MÁS RIESGO DE SUFRIR PARASITACIÓN POR ANISÁKIDOS?

Las infestaciones humanas por parásitos del pescado se asocian a hábitos alimenticios que incluyen el consumo de pescados crudos o poco cocinados, al ingerir parásitos vivos que han sobrevivido a una cocción insuficiente. Se trata por lo tanto de una contaminación biológica de los pescados, y no existe riesgo de contagio persona a persona.

Los hábitos de consumo de pescado pueden variar mucho en función de las tradiciones y la cultura culinaria. Así, se consideran platos de riesgo en la transmisión de anisákitos el "sushi" y "sashimi" japoneses, los arenques salados o ahumados típicos de Holanda, el "gravlax" nórdico, el "lomi-lomi" hawaiano, el "ceviche" sudamericano y los boquerones en vinagre españoles, entre otros. No obstante, estos platos se consideran seguros si se elaboran con pescado previamente congelado, como se verá después en las normas recomendadas.

■ ¿QUÉ TIPO DE ENFERMEDADES PUEDE PRODUCIR?

El Anisakis produce, al ingerir alimentos parasitados, dos cuadros clínicos: la parasitación del tracto digestivo, y reacciones alérgicas. Cuando ambas situaciones coinciden en el tiempo, hablamos de anisakiasis gastroalérgica.

- **Parasitación o infestación (anisakiasis o anisakidosis).** Se considera una zoonosis (enfermedad humana transmitida por los animales) y se adquiere por el consumo de pescado o cefalópodos crudos o insuficientemente cocinados que alojen larvas vivas, ocasionando una infestación que puede afectar a cualquier individuo expuesto. Los síntomas dependerán de la parte del tubo digestivo afectada.
- **Alergia a Anisakis.** Cuadro alérgico agudo que se produce al exponerse a pescado parasitado. Ocurre generalmente en sujetos adultos que no han presentado nunca alergia a pescados ni a otros alimentos; pero que podrían quizás estar sensibilizados a antígenos de Anisakis, a través de una parasitación asintomática previa. Los síntomas más frecuentes son los cutáneos (*urticaria y/o angioedema*) aunque también hay casos de *anafilaxia*.
- **Anisakiasis gastroalérgica.** Es un cuadro alérgico agudo acompañado de síntomas digestivos, consecuencia de la suma de los síntomas de una parasitación aguda y su correspondiente respuesta de anticuerpos desencadenada por el parásito. Depende también en gran medida de los hábitos dietéticos de la población. En nuestro entorno se ha relacionado principalmente con el consumo de boquerones en vinagre.
- De forma mucho más rara, también pueden ocurrir cuadros de *riñoconjuntivitis y/o asmas ocupacionales* por Anisakis en personas que manipulan pescado en su trabajo.

■ ¿CÓMO SON LOS SÍNTOMAS DE LA REACCIÓN ALÉRGICA A ESTOS PARÁSITOS?

Lo más común es un cuadro alérgico agudo que se desencadena habitualmente entre 15-30 minutos y 2 horas tras comer pescado. Es más frecuente que tenga lugar en sujetos adultos, entre los 40 y 70 años, y que la reacción se atribuya a medicamentos o a otros alimentos, dado que estas personas habían tolerado las mismas variedades de pescado a lo largo de toda su vida. Los signos y síntomas más habituales, al igual que con el pescado y el marisco, son los cutáneos (*urticaria y angioedema*). También pueden aparecer síntomas digestivos y respiratorios (estornudos, moqueo, asma). En algunos casos, las reacciones que presenta el paciente pueden llegar a ser muy graves (*anafilaxia*), incluso con riesgo para la vida.

■ ¿CÓMO SE HACE EL DIAGNÓSTICO DE ALERGIA A ANISAKIS?

Como en toda alergia alimentaria, lo fundamental es la *historia clínica* compatible con una reacción de tipo alérgico (*urticaria acompañada o no de otros síntomas sistémicos*) en el contexto de ingestión de pescado en las 4 horas previas a la reacción. Una vez establecida la sospecha, se hace el estudio complementario necesario para demostrar la existencia de IgE frente a Anisakis (pruebas cutáneas y pruebas de laboratorio). Para confirmar el diagnóstico, las pruebas deberían resultar positivas para el extracto de Anisakis y negativas para los pescados u otros alimentos ingeridos de forma concomitante.

■ ¿CÓMO SE TRATA ACTUALMENTE LA PARASITACIÓN? ¿Y LA ALERGIA A ANISAKIS?

El tratamiento más efectivo de la parasitación gástrica es la extracción de las larvas del estómago durante la endoscopia (figura 8), lo que conlleva la confirmación diagnóstica y la consiguiente desaparición de la sintomatología en pocas horas.

La *anisakiasis intestinal* puede hacer necesaria una intervención quirúrgica para resecar el fragmento afecto, aunque un tratamiento conservador con sueros y antibióticos puede ser suficiente para la curación. En la parasitación del colon se puede realizar con éxito la extracción de las larvas mediante colonoscopia.



Figura 8. Imagen endoscópica de larvas de *Anisakis* infiltrando la pared del tubo digestivo

Aunque se han investigado numerosos tratamientos antiparasitarios (como el pamoato de pirantel, el tiabendazol o la ivermectina), en la actualidad no existe un tratamiento farmacológico eficaz de la anisakiasis.

Los síntomas de alergia al *Anisakis* se tratan como otras reacciones alérgicas: fármacos antihistamínicos, corticoides, broncodilatadores, y adrenalina en función de los síntomas que presente el paciente. Siempre habrá que estar atentos a los síntomas digestivos para indicar en su caso una endoscopia, ante la sospecha clínica de una parasitación concomitante con la reacción alérgica.

■ ¿CÓMO SE PUEDE PREVENIR LA PARASITACIÓN POR ANISAKIS?

Se han intentado varias estrategias para conseguir la muerte larvaria antes de su consumo, pero el congelado rápido (menos de -20 °C) durante al menos 48 horas y el cocinado que alcance temperaturas superiores a 60 °C, durante al menos 2 minutos en el interior de la pieza, parecen seguir siendo las medidas más eficaces para evitar la parasitación en las personas.

La población general debería comer con normalidad cualquier clase de pescados comprados con las garantías sanitarias vigentes en nuestro país (donde entre otras medidas, la legislación obliga a congelar el pescado que se vaya a consumir en crudo), y cocinarlos según las medidas habituales de higiene, la temperatura de cocción y el tiempo necesarios para garantizar la seguridad de su consumo. Es importante tener en

cuenta los platos que suponen un riesgo y evitar el consumo de pescados crudos o poco hechos que no hayan sido previamente congelados.

■ ¿Y CÓMO SE PUEDE PREVENIR LA ALERGIA AL ANISAKIS?

Los pacientes con reacciones alérgicas a *Anisakis* confirmadas deberían seguir las siguientes recomendaciones:

- Evitar pescados marinos y céfalópodos (calamares, sepías, pulpo) en caso de alergia grave, especialmente fuera del domicilio. Los pescados de río, los moluscos bivalvos y los crustáceos se consideran seguros.
- Llevar consigo el autoinyector de adrenalina si se come fuera del domicilio.
- Evitar al menos las especies de pescados marinos más parasitadas (merluza, bacaladilla, bacalao, anchoas, salmonetes, etc.), y los pescados pequeños, con objeto de no ingerir la musculatura adyacente a la región abdominal.
- En los pescados con presencia menor de parásitos (atún, bonito, caballa, gallo...), ingerir —previa inspección visual— solo la parte de la cola.
- Reconocer el parásito y retirarlo para no ingerirlo, en caso de encontrárselo en el pescado.

■ ¿SON SEGUROS LOS PESCADOS DE PISCIFACTORÍA EN LOS CASOS DE ALERGIA?

En el año 2010 la Autoridad Europea de Seguridad Alimentaria, o European Food Safety Authority (EFSA) elaboró un documento sobre la seguridad del pescado procedente de piscifactoría en lo concerniente a las reacciones alérgicas al *Anisakis*, llegando a las siguientes conclusiones:

- Las prácticas habituales de producción de salmones de piscifactoría aseguran por el momento una probabilidad muy baja de contener parásitos y, por tanto, el riesgo de infección por parásitos es despreciable en la actualidad.
- Con respecto al resto de productos pesqueros procedentes de la acuicultura, hay poca información disponible que permita identificar qué especies criadas no presentan riesgo para la salud en relación con parásitos, si los productos son consumidos crudos o casi crudos.

BIBLIOGRAFÍA

- AUDICANA, M. T., M. D. DEL Pozo, y A. DASCHNER. «*Anisakis simplex* y alergia». En A. Peláez e I. J. Dávila, eds. *Tratado de Alergología*. Madrid: Ergon, 2007, 1.681-1.705.
- DE LA HOZ CABALLER, B. «Alergia a los alimentos». En SEAIC, ed. *Alergológica 2015. Estudio epidemiológico de la Alergia en España*. Grupo de Comunicación Healthcare, 2017, 206-227.
- EFSA PANEL ON BIOLOGICAL HAZARDS (BIOHAZ). «Scientific Opinion on risk assessment of parasites in fishery products». *EFSA J*, 8 (2010): 1543.
- GRIESMEIER, U., S. VÁZQUEZ-CORTÉS, M. BUBLIN, C. RADAUER, Y. MA, P. BRIZA, M. FERNÁNDEZ-RIVAS, y H. BREITENEDER. «Expression levels of parvalbumins determine allergenicity of fish species». *Allergy*, 65 (2010): 191-198.
- ICTIOTERM. Base de datos terminológica y de identificación de especies pesqueras de las costas de Andalucía. www.ictioterm.es.
- RUETHERS, T., A. C. TAKI, E. B. JOHNSTON, R. NUGRAHA, T. T. K. LE, T. KALIC, et al. «Seafood allergy: A comprehensive review of fish and shellfish allergens». *Mol Immunol*, 100 (2018): 28-57.
- PÉREZ-TAVAREZ, R., M. CARRERA, M. PEDROSA, S. QUIRCE, R. RODRÍGUEZ-PÉREZ, y M. GASSET. «Reconstruction of fish allergenicity from the content and structural traits of the component β -parvalbumin isoforms». *Sci Rep*, 9 (2019): 16298.
- «Reglamento (UE) n° 1169/2011 del Parlamento Europeo y del Consejo de 25 de octubre de 2011 sobre la información alimentaria facilitada al consumidor». *Diario Oficial de la Unión Europea L 304 de 22/11/2011*, 18-63.

CAPÍTULO 26 La alergia a las carnes

Dra. Blanca E. García Figueroa

Médico especialista en Alergología. Servicio de Alergología del Complejo Hospitalario de Navarra, Pamplona

Dra. M.ª Belén Mateo Borrega

Médico especialista en Alergología. Sección de Alergología del Hospital Universitario de Guadalajara

RESUMEN

- La alergia a las carnes es una alergia alimentaria poco frecuente.
- Puede asociarse a otras alergias por reactividad cruzada, ya sea entre distintos tipos de carnes (de aves o mamíferos entre sí) o entre carnes y otros tejidos (epitelios, leche de vaca, plumas, yema de huevo, etc.).
- La reacción alérgica a las carnes puede ser inmediata (en la primera hora) o diferida (unas 4-6 horas) tras la ingestión de la carne; esto último ocurre en los pacientes alérgicos al azúcar alfa-gal.
- El tratamiento consiste en evitar la ingestión de carnes y productos cárnicos que provocan las reacciones alérgicas, evitar los cofactores frecuentes de alergia alimentaria (ejercicio, AINE, alcohol) y, en el caso de los individuos alérgicos a alfa-gal, evitar los productos médicos que lo contienen. En los casos potencialmente graves, es crucial estar informado para poder autoinyectarse adrenalina, si es necesario.
- La alergia a alfa-gal se adquiere a través de picaduras de garrapata, por lo que evitar dichas picaduras forma parte de la prevención y el tratamiento de la alergia a carne adquirida por este mecanismo.

■ ¿SON IMPORTANTES LAS CARNES COMO ALIMENTO?

Las carnes de distintos animales se vienen consumiendo desde tiempos remotos, y es posible que la introducción de carnes en la dieta de los primeros homínidos fuese un factor determinante en su evolución hasta los humanos modernos.

Su valor nutricional estriba en ser fuente de proteínas de alto valor biológico, muy aprovechables por nuestro organismo como fuente de los aminoácidos

esenciales (los que no son sintetizables por el ser humano y han de ser aportados por la dieta), vitamina B y hierro.

Según la Organización de las Naciones Unidas para la Agricultura y la Alimentación (FAO), el consumo de carne per cápita a nivel mundial ha ido aumentando desde 1970, si bien en los últimos años ha experimentado una desaceleración en los países desarrollados. Así, en Europa las expectativas son de estancamiento en el consumo de todos los tipos de carnes (aves, cerdo, ovino y vacuno) en el período 2016-2026.



El valor nutricional de la carne estriba en ser fuente de proteínas de alto valor biológico, muy aprovechables por nuestro organismo como fuente de los aminoácidos esenciales, vitamina B y hierro.

■ ¿EN QUÉ CONSISTE LA ALERGIA A LAS CARNES?

La alergia a las carnes es una reacción adversa de mecanismo inmunológico, producida en la mayoría de los casos por la presencia de anticuerpos de clase IgE que reaccionan con ciertas moléculas (o alérgenos) presentes en uno o varios tipos de carnes.

Los alérgenos mejor conocidos en los distintos tipos de carnes de mamíferos son ciertas proteínas (albúminas e inmunoglobulinas). Sin embargo, en la última década se ha descrito otro tipo peculiar y diferente de alergia alimentaria a las carnes, en la que los anticuerpos IgE no reconocen una secuencia de aminoácidos de las proteínas de la carne, sino un azúcar (galactosa- α -1,3-galactosa o alfa-gal), que está presente en las proteínas y lípidos de los tejidos de los mamíferos no primates.

■ ¿ES UNA ALERGIA ALIMENTARIA FRECUENTE?

En general, la alergia a las carnes es poco frecuente. En nuestro medio, la más frecuente ocurre con carnes de mamíferos herbívoros; existen variaciones geográficas importantes según los hábitos dietéticos locales (p. ej., alergia a carne de canguro en Australia o de foca en Alaska). Por su parte, la alergia a la carne de aves es muy infrecuente, a pesar del alto consumo de carnes de pollo y pavo en nuestra dieta.

■ ¿QUÉ PERSONAS PADECEN ALERGIA A CARNE DE AVES?

Aunque no es el único, el alérgeno más frecuentemente implicado en la alergia a la carne de pollo y otras aves es la *albúmina sérica*, proteína presente no solo en la carne de aves, sino también en la yema de sus huevos, en sus deyecciones y sus plumas.

Así, esta alergia alimentaria se produce más frecuentemente en personas con alergia respiratoria a aves (rinoconjuntivitis y/o asma) y que también padecen alergia alimentaria a la yema de huevo, constituyendo esta conjunción lo que se denomina *síndrome ave-huevo*. En este cuadro la alergia respiratoria, producida por inhalación de albúmina proveniente de las plumas y deyecciones de aves (loros, periquitos, canarios, palomas, aves de corral, etc.), suele preceder a la alergia alimentaria, desencadenada por la ingestión de los alimentos poco cocinados o crudos —tanto la yema de huevo, por ejemplo, en un huevo frito, como la carne de aves—, aunque estas personas suelen tolerar la ingestión del huevo y de carne de aves bien cocinados; esto es así porque la albúmina es termolábil (se desnaturaliza con el calor, cambiando su estructura). Esta forma de alergia al huevo (a la yema cruda o poco cocinada) es propia de adultos, a diferencia de lo que ocurre con la forma más común de alergia al huevo, en la cual la responsable es la clara, y que es típica de la infancia (v. capítulo 22).

Más raramente, la alergia a carne de aves se da de forma aislada, en personas sin alergia a huevo, por sensibilización a otras proteínas distintas de la albúmina sérica; y en estos casos puede ser selectiva a carne de una única especie o de varias.

Aunque muy raramente, algunas personas tienen síntomas alérgicos con la toma tanto de carne de pollo como de pescado. Se ha propuesto llamar a esta situación *síndrome pescado-pollo* y las proteínas que se han relacionado con su aparición son las parvalbúminas, las enolasa y las aldolasa.

■ LOS INDIVIDUOS ALÉRGICOS A LA CARNE DE UN MAMÍFERO ¿PUEDEN TENER OTRAS ALERGIAS RELACIONADAS?

Las albúminas séricas y las inmunoglobulinas son proteínas que, además de en el suero y con ello en la carne, se encuentran en otros tejidos y secreciones (epitelio, leche, saliva, orina, etc.), y son bastante similares entre distintas especies. Por otra parte, el azúcar alfa-gal forma parte de un elevado número de proteínas y lípidos en los mamíferos no primates. Estos motivos

propician la posibilidad de que aparezcan distintas asociaciones de alergia a diversos tipos de carne:

- *Alergia a carnes de distintas especies de mamíferos:* ternera, cerdo, oveja, conejo, etc.
- *Alergia a carne de vacuno y leche de vaca.* La albúmina y/o inmunoglobulinas bovinas están tanto en la carne de vacuno como en la leche, aunque en esta son alérgenos minoritarios. Así, ocurre que, si bien muy pocas personas alérgicas a la leche lo son también a carne de vacuno, la mayoría de los alérgicos a albúmina y/o inmunoglobulinas de la carne pueden ser alérgicos también a la leche. Puesto que la albúmina bovina es termolábil, los síntomas de esta alergia se producen con la ingestión de carne de vacuno poco cocinada, o de leche fresca, tolerándose habitualmente la carne bien hecha, así como la leche procesada a temperaturas altas.
- *Alergia a carne y a epitelios de mamíferos.* Se pueden producir sensibilizaciones primarias a la albúmina sérica y a las inmunoglobulinas, por vía inhalada o cutánea, que en primer lugar ocasionan alergia respiratoria y, de forma secundaria, y por reactividad cruzada, reacciones alérgicas tras la ingestión de carne poco cocinada. El denominado *síndrome gato-cerdo* es la asociación de alergia respiratoria a gato y alergia alimentaria a la carne de cerdo, y también se ha descrito la asociación entre alergia respiratoria a gato y carne de cordero o de caballo, y la asociación de alergia respiratoria a hámster y alergia a carne de caballo.
- *Alergia a alfa-gal.* Este azúcar propicia un síndrome característico con alergia a las carnes que se produce típicamente de forma diferida (horas después de la ingestión), tanto tras tomar carne poco cocinada, como después de ingerir carne muy hecha. Se asocia a reacciones con ciertos medicamentos, sueros y dispositivos médicos de origen animal (v. más adelante).

■ ¿CUÁLES SON LOS SÍNTOMAS DE LA ALERGIA A PROTEÍNAS DE LA CARNE?

No existen síntomas específicos de alergia a las carnes. Como en cualquier otro tipo de alergia alimentaria, los síntomas pueden ser variados tanto en localización como en gravedad, y pueden afectar a un único órgano o una combinación de ellos. Así, la alergia puede cursar con picor en la boca-faringe (manifestación conocida como *síndrome de alergia oral*), manifestaciones en la piel (picor, enrojecimiento difuso o urticaria), síntomas digestivos (náuseas, vómitos, dolor abdominal, diarrea), respiratorios (rinoconjuntivitis, dificultad respiratoria, cambios en la voz, ruidos respiratorios audibles, tos)



El síndrome ave-huevo se produce más frecuentemente en personas con alergia respiratoria a aves (rinoconjuntivitis y/o asma) y que también padecen alergia alimentaria a la yema de huevo.

y/o cardiovasculares (palpitaciones, mareo, hipotensión, colapso).

La secuencia entre la ingestión de carnes y la aparición posterior de síntomas son aspectos importantes. Cuando el alérgeno responsable de la alergia a carne es una proteína (albúmina o inmunoglobulinas), los síntomas aparecen en los primeros 30-60 minutos (<2 horas) siguientes a la ingestión del alimento cárnico. Cuando la alergia a la carne de mamíferos es debida al azúcar alfa-gal, los síntomas aparecen unas 3-6 horas después de la ingestión. No se sabe con exactitud el motivo del



Si bien muy pocas personas alérgicas a la leche lo son también a la carne de vacuno, la mayoría de los alérgicos a albúmina y/o inmunoglobulinas de la carne pueden ser alérgicas también a la leche.

retraso en la aparición de los síntomas en este caso. Se ha propuesto que la presencia de residuos de alfa-gal sea más frecuente en la porción grasa, cuyo procesado y digestión es más lento que el de las proteínas. Esta hipótesis concuerda con el hecho de que las carnes magras provocan reacciones con menos frecuencia que los alimentos cárnicos con mayor contenido graso. También en los infrecuentes casos de alergia a carnes no mediada por IgE, el período de latencia desde la ingestión al inicio de los síntomas es de más de 2 horas.

■ ¿LA ALERGIA A LAS CARNES SE PRODUCE SOLAMENTE TRAS COMER EL ALIMENTO?

Si bien lo habitual es que el individuo alérgico a las carnes tenga manifestaciones alérgicas tras su ingestión, los síntomas pueden presentarse también por inhalación o a través del contacto de la piel con el alimento.

Cuando la exposición a los alérgenos del alimento se produce por inhalación (a través del aire), se sufren síntomas nasales y/o asma; y cuando se produce a través del contacto con la piel, puede aparecer urticaria (ronchas) o *dermatitis de contacto por proteínas*, una erupción eczematosa, con enrojecimiento y vesículas, que aparece a los pocos minutos tras la manipulación del alimento en la zona de piel afectada y persiste durante varios días. Estos casos son poco habituales y suelen ocurrir en el ámbito laboral de los sujetos afectados (industrias cárnicas, mercados, amas de casa, etc.), durante la preparación de las carnes previa a su venta o consumo.

■ ¿QUÉ TIENE DE PECULIAR LA ALERGIA A LAS CARNES POR SENSIBILIZACIÓN A ALFA-GAL?

La galactosa- α -1,3-galactosa o alfa-gal es un azúcar presente en mamíferos no primates. El *síndrome alfa-gal* es un tipo de alergia a la carne roja identificado recientemente. Suele comenzar con una picadura de garrapata, que inocula en el cuerpo moléculas de alfa-gal. No está claro si las garrapatas producen por sí mismas esta sustancia, si lo hacen gracias a la presencia de ciertas bacterias en sus glándulas salivares, o si procede de la sangre de otros mamíferos a los que picó previamente. En algunas personas, esto desencadena una reacción en el sistema inmunitario con producción de anticuerpos IgE contra el alfa-gal, que posteriormente produce reacciones alérgicas cuando consumen carnes o productos cárnicos de mamíferos.

A diferencia de la alergia a alimentos habitual, en la que los síntomas aparecen antes de las 2 horas desde

la toma del alimento, en el síndrome alfa-gal estos se presentan típicamente unas 3-6 horas después, por lo que a veces la persona no relaciona los síntomas con el alimento. Además, es característico que las reacciones no aparezcan en todas las ocasiones en las que el sujeto se expone al alimento; se presentan con mayor frecuencia tras la toma de raciones más abundantes y de mayor contenido graso, como hígado o riñón.

Existen ciertos factores (*cofactores de alergia alimentaria*), que cuando se asocian a la toma de alimentos pueden dar lugar a reacciones más graves y con menos alimento ingerido. Los cofactores que con mayor frecuencia se han relacionado con la alergia a alimentos son el ejercicio, el alcohol y la toma de antiinflamatorios no esteroideos (AINE), como el ibuprofeno. La asociación con estos cofactores también es típica del síndrome alfa-gal; el alcohol parece ser incluso un cofactor más importante en la alergia a las carnes por sensibilización a alfa-gal que en otros tipos de alergias alimentarias.

La conjunción de que sean reacciones diferidas (varias horas tras la ingestión de la carne) y de la intermitencia de las reacciones dependiendo de la presencia de más o menos grasas, cantidad ingerida y presencia de cofactores puede dificultar la identificación del alimento causal.

Las personas que tienen anticuerpos IgE frente a alfa-gal pueden presentar síntomas de alergia cuando ingieren carnes y vísceras de mamíferos, pero también con ciertas sustancias o dispositivos médicos de origen animal que contienen el azúcar alfa-gal formando parte de su estructura: el anticuerpo cetuximab (un fármaco para tratar algunos tipos de cáncer), los sueros de gelatina intravenosa, los sueros antiveneno, algunas vacunas y otros productos como válvulas cardíacas de tipo biológico o ciertos óvulos vaginales antimicóticos. Es muy poco habitual que estas personas presenten síntomas con lácteos.

La frecuencia con las que se observan anticuerpos IgE frente a alfa-gal varía ampliamente según las distintas zonas geográficas. Se piensa que estas diferencias podrían quizá depender de los variados tipos de garrapata presentes en cada área.

■ ¿CÓMO SE DIAGNOSTICA LA ALERGIA A LAS CARNES?

El diagnóstico de estas reacciones se basa, al igual que con otros alimentos, en una historia clínica detallada y un estudio alergológico con pruebas intraepidérmicas y/o la determinación de IgE específica en suero para las carnes y albúminas de los animales implicados, que permitirán identificar el alérgeno responsable de la

alergia, y así poder finalmente recomendar una dieta acorde en cada caso.

En el caso de la alergia a alfa-gal, las pruebas cutáneas suelen ser muy frecuentemente negativas, mientras que las determinaciones de IgE específica a las carnes y al azúcar alfa-gal son positivas y llevan al diagnóstico. También pueden ser útiles para el diagnóstico las pruebas cutáneas con el anticuerpo cetuximab y con coloides de gelatina intravenosa, pero la disponibilidad del cetuximab es escasa, y no suelen ser necesarias, al ser posible determinar la IgE específica al propio alfa-gal.

Las pruebas de provocación se llevan a cabo cuando no es posible confirmar el diagnóstico con otras pruebas, o si se pretende confirmar la tolerancia a carnes procesadas o cocinadas.

■ ¿CÓMO SE TRATA LA ALERGIA A LAS CARNES?

La recomendación más extendida y aceptada cuando ya se ha emitido el diagnóstico de alergia a las carnes es la *dieta de evitación*. No obstante, conocer los alérgenos que causan los síntomas puede permitir una dieta más flexible: hay pacientes cuya alergia depende de las albúminas séricas que toleran la carne bien cocinada; otros presentan síntomas o no dependiendo del grado de cocinado, y otro grupo, no la toleran de ninguna forma. Si fuera preciso evitar por completo la ingesta de carnes, podría ser necesario aportar a la dieta suplementos de hierro y vitamina B.

Una opción de tratamiento es la *inducción de tolerancia oral o desensibilización*, pero con carnes se ha llevado a cabo de forma excepcional, y no forma parte de la práctica clínica habitual.

Como en otros casos de alergia a alimentos, es de gran ayuda que el especialista proporcione un *plan por escrito* que ayude al paciente y sus familiares a identificar los síntomas y tratarlos. Asimismo, en los casos en los que el especialista lo considere indicado, les proporcionará e instruirá en el uso de autoinyectores de adrenalina.

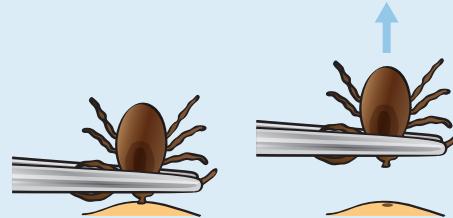
■ ¿QUÉ MEDIDAS SON IMPORTANTES FRENTE A LA ALERGIA A ALFA-GAL?

Las personas con diagnóstico confirmado de alergia a alfa-gal, además de lo mencionado con anterioridad, deberían observar las siguientes recomendaciones y advertencias:

- Evitar las carnes y/o vísceras con las que han tenido síntomas.

Tabla 1. Medidas para prevenir picaduras de garrapata. Recomendaciones del Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social del Gobierno de España

Utilizar manga larga y pantalón largo.
Evitar sandalias o calzado abierto y procurar usar siempre botas cerradas con calcetines, procurando que cubran la parte inferior de los pantalones.
Usar ropa de color claro, ya que de esta forma será más fácil comprobar si hay alguna garrapata sobre ella.
Caminar si es posible por la zona central de los caminos y evitar el contacto con la vegetación circundante.
Evitar sentarse en el suelo en zonas con vegetación.
Utilizar repelentes autorizados y seguir siempre las indicaciones de uso de la etiqueta o folleto informativo.
Si se sale con un animal de compañía, recordar que es conveniente aplicarle algún antiparasitario externo autorizado. Consultar con el veterinario.
Al finalizar la jornada examinar el cuerpo para detectar si se ha sufrido alguna picadura de garrapata. Lavar la ropa con agua caliente. Tener en cuenta que las garrapatas prefieren los lugares calientes y húmedos del cuerpo.
Revisar también a las mascotas.
Si se encuentra una garrapata adherida al cuerpo, extraerla lo antes posible; es preferible que lo haga profesional sanitario.
Para extraer la garrapata utilizar unas pinzas de borde romo, sujetándola firmemente lo más cerca posible de la piel y tirando de ella suavemente hacia arriba.



Posteriormente, limpiar bien la herida con agua y jabón o aplicar un antiséptico. Al terminar lavar bien las manos.

- En los casos en que se tolere algún tipo de carne (u otros productos cárnicos), evitar las de alto contenido en grasa, y evitar asociar cofactores (alcohol, AINE, ejercicio físico) a dichos alimentos.
- Evitar la administración intravenosa de cetuximab y coloides de gelatina.
- Evitar sueros de origen equino o bovino (p. ej., sueros antiveneno).
- Evitar la colocación de válvulas cardíacas (u otros dispositivos médicos) de origen biológico (procedentes de mamíferos no primates).
- Adoptar medidas para prevenir las *picaduras de garrapata* (tabla 1). Evitar las picaduras de garrapata

es importante para prevenir el desarrollo de anticuerpos IgE a alfa-gal, y en pacientes que ya han desarrollado esta respuesta inmunológica, para que los niveles de IgE frente a alfa-gal disminuyan, o al menos para que no aumenten tras sufrir nuevas picaduras.

■ ¿LA ALERGIA A LA CARNE ES PARA SIEMPRE?

En general, sí, con las siguientes excepciones:

- Cuando la alergia a la carne es secundaria a la alergia a la leche, y ésta se supera en un momento dado.
- Cuando la alergia a la carne es secundaria a la alergia a alfa-gal, en los períodos en que no se sufren picaduras de garrapata los niveles de IgE frente a alfa-gal van disminuyendo, y ciertos pacientes vuelven a tolerar la carne de mamíferos. Sin embargo, los síntomas tras la ingesta de carnes pueden volver a aparecer en caso de sufrir nuevas picaduras de garrapata.

■ BIBLIOGRAFÍA

- COMMINS, S. P., S. M. SATINOVER, J. HOSEN, J. MOZENA, L. BORISH, B. D. LEWIS, et al. «Delayed anaphylaxis,

angioedema, or urticaria after consumption of red meat in patients with IgE antibodies specific for galactose-alpha-1,3-galactose». *J Allergy Clin Immunol*, 123 (2009): 426-433.

- DIÉGUEZ PASTOR, M. C., F. MARTÍN MUÑOZ, M. RECHE FRUTOS, y P. C. VLAICU. «Peculiaridades clínicas de la alergia a los alimentos de origen animal». En I. J. Dávila, I. Jáuregui, J. M. Olaguibel y J. M. Zubeldia, eds. *Tratado de Alergología*. 2.^a ed. Madrid: Ergon, 2015, 1.023-1.048.
- GARCÍA B. E., y M. T. LIZASO. «Cross-reactivity syndromes in food allergy». *J Investig Allergol Clin Immunol*, 21 (2011): 162-170.
- MATEO BORREGA, M. B., B. GARCÍA, C. H. LARRAMENDI, J. AZOFRA, E. GONZÁLEZ MANCEBO, M. I. ALVARADO, et al. «IgE-mediated sensitization to galactose- α -1,3-galactose (α -Gal) in urticaria and anaphylaxis in Spain: Geographical variations and risk factors». *J Investig Allergol Clin Immunol*, 29 (2019): 436-443.
- Recomendaciones para prevenir enfermedades por picadura de garrapatas. https://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/enfermedadesEmergentes/Crimea_Congo/docs/PREVENCION-PICADURAS-GARRAPATAS_06.web.pdf. (Fecha de consulta: 22 de marzo de 2020.)
- ROMÁN-CARRASCO, P., B. LIEDER, V. SOMOZA, M. PONCE, Z. SZÉPFALUSI, D. MARTÍN, et al. «Only α -Gal bound to lipids, but not to proteins, is transported across enterocytes as an IgE-reactive molecule that can induce effector cell activation». *Allergy*, 74 (2019): 1.596-1.968.

CAPÍTULO 27

Tratamiento actual de la alergia a los alimentos

Dra. Sonsoles Infante Herrero

Médico especialista en Alergología. Servicio de Alergia del Hospital Materno Infantil Gregorio Marañón, Madrid

Dra. Paula Cabrera Freitag

Médico especialista en Alergología. Servicio de Alergia del Hospital Materno Infantil Gregorio Marañón, Madrid

RESUMEN

- En la alergia a alimentos es fundamental disponer de un diagnóstico correcto y actualizado, para evitar restricciones innecesarias en la dieta que puedan afectar a la calidad de vida de cada persona y, en el caso de los niños, también a su estado nutricional.
- El tratamiento de la alergia a un alimento consiste en su eliminación de la dieta y en la educación del paciente alérgico y de su familia (en el caso de los niños) para minimizar posibles ingestiones accidentales.
- Es muy importante que el paciente alérgico y su familia sepan reconocer los síntomas de una reacción alérgica y valorar su gravedad, con el fin de instaurar de forma precoz el tratamiento más adecuado.
- En las reacciones alérgicas graves o anafilácticas que ocurren fuera de un medio hospitalario, el tratamiento indicado es la adrenalina autoinyectable por vía intramuscular.
- En los niños con alergia a la leche o al huevo, que no alcanzan la tolerancia espontánea, la inmunoterapia oral (ITO) es una opción terapéutica, cuyo objetivo es mejorar la calidad de vida del niño y disminuir el riesgo de reacciones por ingestas accidentales.
- La ITO con alimentos consiste en la administración por vía oral de cantidades progresivamente crecientes del alimento al que se es alérgico, hasta alcanzar la tolerancia de una cantidad estipulada y adecuada para la edad del niño, cuya ingesta deberá mantenerse de forma regular con el fin de mantener la tolerancia adquirida.

■ ¿CUÁL ES EL TRATAMIENTO HABITUAL DE LA ALERGIA A ALIMENTOS?

Una vez que se ha realizado el diagnóstico de alergia a un alimento, el principal tratamiento indicado es su retirada de la dieta. Esto que, *a priori*, podría parecer una tarea sencilla, requiere sin embargo de una correcta educación tanto del paciente alérgico de cualquier edad como de sus familiares o cuidadores, en el caso de los

niños. Se trata de instruirse en cómo cumplir correctamente la dieta de evitación y cómo evitar la ingesta inadvertida del alimento, aprendiendo a leer los etiquetados e identificar de forma adecuada los ingredientes (figura 1).

Es muy importante estar familiarizados con situaciones en las que el alimento responsable de la alergia puede *contaminar* a otros alimentos, a través de utensilios de cocina o aceites, a otras superficies, como el material escolar, o directamente producir síntomas en



Figura 1. Iconos que representan los alérgenos de declaración obligatoria (Reglamento Europeo 1169/2011; Real Decreto 126/2015)

el paciente por contacto con alguien que haya consumido o tocado el alimento al que se es alérgico. De la misma forma, se debe evitar el consumo de alimentos no etiquetados y estar especialmente atento en situaciones de mayor riesgo como fiestas o reuniones.

■ ¿CÓMO DE ESTRICTA DEBE SER LA DIETA DE ELIMINACIÓN?

Toda persona alérgica a un alimento, como norma general, debe realizar una estricta dieta de evitación de dicho alimento para minimizar la posibilidad de sufrir una reacción alérgica. Sin embargo, no todo el mundo es alérgico por igual a un alimento. Cada persona tiene un umbral de tolerancia distinto, y es posible que se puedan tolerar pequeñas cantidades del alimento, lo que implicaría, por ejemplo, no tener que evitar las trazas o que se pueda consumir en función de cómo esté procesado.

En el caso de los lactantes, la madre tan solo deberá retirar de su dieta el alimento al que su hijo es alérgico, si este presenta síntomas con la lactancia materna.

Para conocer cómo de estricta debe ser la dieta de eliminación es necesario consultar con un especialista en Alergología.

■ SI UN PACIENTE ES ALÉRGICO A UN ALIMENTO, ¿DEBE EVITAR TODOS LOS DEL MISMO GRUPO?

Lo ideal es evitar dietas restrictivas innecesarias sin comprobar previamente que un alimento es responsable de la clínica. Además, el grado de evitación depende

del grupo de alimentos responsables y del grado de alergia que cada uno tenga al alimento.

En el caso de los individuos alérgicos a proteínas de leche de vaca, no se recomienda su sustitución por otras leches animales (de cabra u oveja, p. ej.), ya que comparten tantas proteínas, que es muy frecuente que el paciente alérgico a leche presente también síntomas tras su ingestión (v. capítulo 21).

En el caso del huevo, es recomendable evitar la ingesta de huevo de otras aves. Es posible que, a pesar de ser alérgico al huevo, se toleren algunas presentaciones, como horneados (bizcochos, etc.) o rebozados, o incluso el huevo cocido (v. capítulo 22).

En cuanto a las legumbres, las que generalmente producen más alergia son las lentejas, guisantes y garbanzos, y las mejor toleradas las judías (v. capítulo 24).

Con respecto a los pescados, es posible que el paciente tolere pescados menos alergénicos (pescados azules como el atún o el pez espada, p. ej.) o que debido al procesamiento se toleren mejor, como ocurre con ciertas conservas de pescado. La congelación previa de los pescados durante 72 horas, por otra parte, prevendrá posibles reacciones alérgicas por parásitos como el *Anisakis* (v. capítulo 25).

En el caso de las frutas, se debe evitar el consumo de todas aquellas con las que el paciente ha tenido síntomas o, que debido a su gran parecido (como puede ser el melocotón con el albaricoque, la nectarina o la paraguaya) sea muy probable que vayan a producirlos (v. capítulo 23).

Como norma general, lo recomendable es evitar todos los alimentos del grupo, y posteriormente consultar con un especialista para saber exactamente qué alimentos y en qué presentaciones se pueden consumir.

Tabla 1. Tratamiento de la alergia a los alimentos

1. Eliminación estricta de la dieta del alimento responsable
2. Educación tanto del paciente como de familiares o cuidadores en el cumplimiento de la dieta, lectura correcta de etiquetados e identificación de alérgenos
3. Reconocimiento de reacciones alérgicas y su gravedad
4. Tratamiento adecuado de los síntomas

■ ¿LA ALERGIA A ALIMENTOS PUEDE CONLLEVAR PROBLEMAS NUTRICIONALES?

En este sentido, cabe tener presente que existen diferencias lógicas entre los niños y los adultos. Además, dentro de la población pediátrica también es distinto si la alergia afecta a un lactante, a un preescolar, a un escolar o a un adolescente; o si la alergia se manifiesta frente a un único grupo de alimentos o a varios alimentos de distintos grupos.

En los adultos no suele haber problemas de nutrición y, además, se suele presentar alergia a un grupo restringido de alimentos (frutos secos, marisco, pescado, etc.), cuya eliminación de la dieta no conlleva habitualmente déficits nutricionales.

En cuanto a los niños, sobre todo si padecen alergia a múltiples alimentos, la situación resulta algo más compleja, porque puede ser más difícil llevar a cabo la dieta de evitación y, además, es necesaria una estrecha vigilancia del desarrollo del niño, verificando que se cumplen los objetivos previstos de peso y talla.

En los lactantes con alergia a proteínas de leche de vaca no suele haber ningún problema nutricional, ya que se encuentran alternativas en el mercado como las fórmulas hidrolizadas, o las fórmulas de soja o arroz, que aseguran un aporte nutritivo adecuado para el correcto desarrollo del niño. Asimismo, los niños alérgicos a un único grupo de alimentos tampoco ven afectado su correcto desarrollo, ya sea porque es posible que toleren otros alimentos del mismo grupo, o porque dispongan de otras fuentes de calcio, vitaminas, etc. manteniendo una dieta variada.

La dificultad surge cuando el niño es alérgico a múltiples alimentos; en estos pacientes la realización de una dieta equilibrada resulta más compleja, y necesita toda la coordinación posible entre los médicos de atención primaria y los especialistas hospitalarios en alergia y nutrición. Las asociaciones de pacientes cumplen en este campo una importante función, ya que ofrecen a las familias de pacientes alérgicos información y rece-



Figura 2. Autoinyectores de adrenalina

tas alternativas que ayudan a que la dieta del niño o el adulto con alergia a múltiples alimentos pueda ser variada y lo más completa posible.

■ ¿CUÁL ES EL TRATAMIENTO ANTE UNA REACCIÓN ALÉRGICA AGUDA CAUSADA POR UN ALIMENTO?

La mayoría de las reacciones en los alérgicos a alimentos se producen por ingestión inadvertida o por contactos indirectos. Los síntomas suelen presentarse a los pocos minutos de la ingestión o, al menos y en general, en las primeras dos horas (tabla 1).

Cuando ocurre una reacción alérgica, si los síntomas son exclusivamente cutáneos (aparición de ronchas, rojeces o lesiones habonosas de urticaria), se debe tomar un antihistamínico. Si se acompañan de hinchazón o edema de partes blandas se debe asociar un corticoides oral y si los síntomas afectan a dos o más órganos o hay riesgo vital, como ocurre en las reacciones anafilácticas, se debe administrar en primer lugar adrenalina intramuscular y acudir de manera inmediata al Servicio de Urgencias más cercano. Existen varios preparados comerciales de adrenalina autoinyectable, en presentaciones de 150 µg para pacientes hasta 25-30 kg de peso, y de 300 y 500 µg para pacientes con peso mayor de 30 kg (figura 2). También existen presentaciones de adrenalina (1 mg) en jeringa precargada, más económicas y con las que se puede indivi-



Alimentos con los que se lleva más a cabo la inmunoterapia oral (ITO).

dualizar la dosis; aunque no se recomiendan para su uso domiciliario.

El tratamiento que se debe seguir en el caso de una reacción siempre deberá estar pautado por el médico especialista. En el caso de reacciones fuera del domicilio, como pueden ser los centros escolares, existen protocolos de actuación que deberán ser completados por su médico y entregados en el centro correspondiente.

Es fundamental llevar consigo siempre la medicación, sobre todo cuando se realicen actividades que aumenten el riesgo de ingesta inadvertida del alimento, y en el caso de pacientes asmáticos es muy recomendable que además lleven el broncodilatador de rescate. En la página web de la Sociedad Española de Alergología e Inmunología Clínica (SEAIC), los pacientes tienen a su disposición documentos descargables, que acreditan la necesidad de portar la adrenalina autoinyectable en diferentes medios de transporte (avión/tren/barco).

■ ADEMÁS DE LA DIETA DE EVITACIÓN, ¿QUÉ OTRAS OPCIONES DE TRATAMIENTO EXISTEN PARA LA ALERGIA A LOS ALIMENTOS?

El aumento de la prevalencia de la alergia alimentaria y las implicaciones de las dietas de evitación han suscitado el interés por terapias alternativas. En las últimas décadas han comenzado a desarrollarse tratamientos

específicos que intentan modificar la respuesta del sistema inmunitario, para inducir una tolerancia oral en ciertas personas con alergias alimentarias persistentes.

La inmunoterapia oral (ITO) no es un tratamiento de rutina para la alergia a alimentos, pero sí una opción terapéutica en pacientes bien seleccionados. Consiste en la administración por vía oral de cantidades progresivamente crecientes del alimento al que el paciente es alérgico hasta alcanzar la tolerancia de una cantidad estipulada y acorde a su edad (p. ej., un huevo entero, o un vaso de 200 cc de leche). Aunque la ITO se puede llevar a cabo con diversos alimentos, la gran mayoría de estos tratamientos están focalizados en alimentos ubicuos cuya evitación es difícil, como son la leche, el huevo o, en el entorno angloamericano, el cacahuete.

Una vez alcanzada la dosis final en la ITO, se debe mantener una ingestión regular y mantenida del alimento en esa cantidad. En el momento en que la toma de esa dosis de mantenimiento alcanzada se interrumpe, el efecto protector adquirido puede perderse o disminuir de forma significativa. Y es que, en la gran mayoría de los casos, la ITO induce una *desensibilización*, lo que quiere decir que la persona tolerará el alimento siempre y cuando mantenga una ingestión habitual. En algunas personas puede resultar un tratamiento curativo, de forma que pueden evitar el alimento al que eran alérgicos durante un tiempo más o menos prolongado, y no presentar síntomas al reintroducirlo. Sin embargo, esto debe ser siempre comprobado por un alergólogo en un entorno sanitario adecuado y con los medios necesarios.

■ ¿ES EFICAZ Y SEGURA LA INMUNOTERAPIA ORAL CON ALIMENTOS?

La evaluación de la eficacia y la seguridad de los protocolos de ITO con leche y huevo es compleja, debido a la heterogeneidad de los estudios publicados.

En términos de “desensibilización”, la eficacia de la ITO alcanza tasas entre un 36 y un 95 % en el caso de la leche; y en el caso del huevo, valores superiores al 50 % en la mayoría de los trabajos publicados.

En cuanto a la eficacia como tratamiento curativo, los escasos estudios con leche la estiman en torno al 40 %, mientras que los estudios publicados con huevo oscilan entre 28 y 75 %. Son necesarios más estudios con el fin de valorar si la duración del tratamiento, el grado de sensibilización u otros factores condicionan que la ITO resulte un tratamiento curativo o simplemente aumente el umbral de tolerancia.

En cuanto a la seguridad de la ITO con leche y huevo, las reacciones adversas a lo largo de todo el tratamiento

son frecuentes (entre el 50-100 % en la mayoría de los estudios), aunque habitualmente son de carácter leve-moderado (v. capítulos 21 y 22).

■ ¿EXISTE ALGUNA VACUNA PARA EL TRATAMIENTO DE LA ALERGIA ALIMENTARIA?

En la actualidad se dispone de una única vacuna de inmunoterapia específica comercializada para tratar la alergia alimentaria al melocotón y a otros alimentos de origen vegetal por sensibilización a las *proteínas de transferencia de lípidos* (LTP) (figura 3). Está fabricada con un extracto estandarizado de melocotón, y se administra en gotas por vía sublingual. Ha demostrado ser un tratamiento seguro y eficaz, capaz de reducir de manera significativa la reactividad de los pacientes al melocotón e incluso a otros vegetales que contienen LTP. Es importante resaltar que su finalidad no es alcanzar la tolerancia del alimento, sino prevenir a largo plazo la incidencia de reacciones por exposición inadvertida a la LTP.

■ ¿CUÁL ES EL FUTURO DEL TRATAMIENTO DE LA ALERGIA A LOS ALIMENTOS?

En los últimos años se han investigado distintas estrategias con el fin de aumentar el perfil de seguridad, la eficacia y la adhesión a los tratamientos de inmunoterapia oral con alimentos, tales como nuevas vías de administración, tratamientos adyuvantes con anticuerpos anti-IgE o el uso de los pre/probióticos.

- *Rutas alternativas en la inmunoterapia con alimentos.* En los ensayos publicados hasta el momento, la inmunoterapia con alimentos por vía sublingual y epicutánea (a través de la piel) ha demostrado ser más segura, pero menos eficaz en cuanto a la cantidad de dosis tolerada, que la inmunoterapia oral (ITO).
- *Adyuvantes.* El anticuerpo anti-IgE omalizumab se ha utilizado (aunque no tiene aprobada esta indicación en su ficha técnica) como adyuvante en la inmunoterapia oral. Su uso disminuye las reacciones adversas durante la ITO y permite mayores incrementos de dosis lo que aumenta la seguridad; sin embargo, no parece mejorar su eficacia final.
- *Prebióticos, probióticos y simbióticos.* La microbiota (o flora) intestinal juega un papel importante en la modulación del sistema inmunitario durante los primeros años de vida. Los probióticos son microorganismos vivos que cuando se toman en cantidades



Figura 3. Inmunoterapia sublingual con extracto estandarizado de melocotón

adecuadas confieren un beneficio al organismo; los prebióticos son el sustrato que los microorganismos del huésped utilizan selectivamente para aportar un beneficio a la salud; y los simbióticos son productos que incorporan conjuntamente probióticos y prebióticos. Se ha estudiado el uso de estos complementos en la prevención y tratamiento de las enfermedades alérgicas en general y en la alergia alimentaria en concreto, con ciertos resultados alentadores en estudios animales, pero con escasa evidencia actual en la especie humana.

■ ¿SE PUEDE PREVENIR LA ALERGIA A LOS ALIMENTOS?

La alergia a alimentos supone una limitación y un estrés en el paciente alérgico o en sus familiares y cuidadores, ya que tienen que estar entrenados en la lectura correcta de los etiquetados y en el reconocimiento y tratamiento de las reacciones alérgicas. Por este motivo y desde hace años, se han intentado ciertas estrategias para prevenir la alergia a los alimentos:

- *Diетas de eliminación de las gestantes.* Evitación de los alimentos que con más frecuencia causan alergia en los niños (leche, huevo o frutos secos) durante el tercer trimestre de embarazo y durante la lactancia. No han demostrado ser eficaces.

- *Introducción tardía de alimentos alergénicos en la dieta de los niños.* El retraso en la introducción de los alimentos, más que prevenir, parece que simplemente pospone el desarrollo de la enfermedad.
- *Introducción precoz de alimentos alergénicos en niños.* Según los estudios más actuales, la introducción precoz de cacahuete (estudio LEAP) y de huevo (estudio PETiT) en niños de alto riesgo (con antecedentes atópicos) disminuye el riesgo de padecer alergia a dichos alimentos. Estos datos no han resultado extrapolables a niños sin antecedentes atópicos (estudio EAT), por lo que, en estos, se aconseja la introducción paulatina de los alimentos acorde a la edad del niño, siguiendo las recomendaciones de su pediatra.

BIBLIOGRAFÍA Y ENLACES A DOCUMENTOS

- Documento descargable para viajar con adrenalina en medios de transporte. <https://www.seaic.org/documentos/adrenalina-en-medios-de-transporte>.
- *Estudio EAT.* <https://www.food.gov.uk/research/food-allergy-and-intolerance-research/eat-study-early-introduction-of-allergenic-foods-to-induce-tolerance>.
- *Estudio LEAP.* <http://www.leapstudy.co.uk/>.
- *Guía de anafilaxia para pacientes.* <https://www.seaic.org/documentos/guia-de-anafilaxia-para-pacientes>.
- NATSUME, O., S. KABASHIMA, J. NAKAZATO, K. YAMAMOTO-HANADA, M. NARITA, M. KONDO, et al. «Two-step egg introduction for prevention of egg allergy in highrisk infants with eczema (PETiT): a randomized, double-blind, placebo-controlled trial». *Lancet*, 21 (2017): 276-286.
- ASOCIACIÓN DE PERSONAS CON ALERGIA A ALIMENTOS Y LÁTEX (AEPNA). <https://www.aepnaa.org>. (Fecha de consulta: 18 de junio de 2020.)
- SOCIEDAD ESPAÑOLA DE ALERGOLOGÍA E INMUNOLOGÍA CLÍNICA (SEAIC). <https://www.seaic.org/>. (Fecha de consulta: 18 de junio de 2020.)
- SOCIEDAD ESPAÑOLA DE INMUNOLOGÍA CLÍNICA, ALERGOLOGÍA Y ASMA PEDIÁTRICA (SEICAP). <https://www.seicap.es>. (Fecha de consulta: 18 de junio de 2020.)
- Protocolo de actuación ante una reacción alérgica en la escuela. <https://www.seaic.org/pacientes/noticias-para-pacientes/protocolo-de-actuacion-ante-una-reaccion-alergica-en-la-escuela.html>.
- Tutorial de cómo aplicar adrenalina autoinyectable a un menor. https://www.youtube.com/watch?v=g_I7ECDN-W8&list=PLhBG2DbcGZJ-eyG1X5mGvBmfMvcJyanle&index=3&t=0s.
- Tutorial de utilización del autoinyector de adrenalina. https://www.youtube.com/watch?v=4sCiWm6Q_qw&list=PLhBG2DbcGZJ-eyG1X5mGvBmfMvcJyanle&index=11&t=0s.

LA ALERGIA A LOS MEDICAMENTOS

CAPÍTULO 28 ¿Qué es la alergia a los medicamentos?

Dr. Teófilo Lobera Labairu

Médico especialista en Alergología. Jefe de Sección de Alergología del Hospital San Pedro, Logroño

RESUMEN

- Dentro de las posibles reacciones adversas a los medicamentos, las reacciones alérgicas o de hipersensibilidad son reacciones impredecibles, no relacionadas ni con la dosis ni con ningún tipo de interacciones entre fármacos.
- Las reacciones alérgicas a medicamentos constituyen el tercer motivo de consulta (15 % de las consultas) en los Servicios de Alergología. Pueden ser inmediatas (dentro de la primera hora de la toma del medicamento) o tardías (las que se presentan más allá de este lapso tras la toma del medicamento). El tipo de reacción que se diagnostica con más frecuencia es el inmediato, mediado por la presencia de IgE.
- Las reacciones más graves son la anafilaxia y ciertas toxicodermias como la necrólisis epidérmica tóxica, que pueden poner en peligro la vida del paciente.
- Dado que no se dispone de una técnica diagnóstica única que confirme o descarte las sospechas clínicas, el diagnóstico incluye pruebas *in vitro* o de laboratorio, y técnicas *in vivo* o sobre el propio afectado (distintos tipos de pruebas cutáneas y pruebas de exposición controlada en casos determinados).
- Las pruebas de alergia a medicamentos entrañan ciertos riesgos de los que no está exenta la reproducción de la reacción alérgica, por lo que solo deben llevarse a cabo en un Servicio de Alergología y a cargo de personal experimentado.
- Si se confirma la alergia a un medicamento, la conducta que se deberá seguir será la evitación obvia del medicamento causante de la reacción, así como de los fármacos relacionados; si bien en algunos casos (ante la necesidad imperante de tener que administrar un medicamento y debido a la falta de tratamiento alternativo válido) se puede intentar la desensibilización, o inducción de tolerancia al fármaco en cuestión.

■ ¿QUÉ ES LA ALERGIA A LOS MEDICAMENTOS?

Es una reacción anómala del organismo frente a un fármaco, consistente en una respuesta inmunológica inesperada, impredecible e independiente de los

efectos farmacológicos propios del medicamento en cuestión. La mayor parte de las reacciones adversas a los medicamentos no son inmunológicas, es decir, no son alérgicas.

Cuando una persona toma una cantidad de medicamento inadecuada para su talla, su peso, su edad o

la química específica de su organismo, pueden ocurrir reacciones adversas que llamamos predecibles; la mayoría de ellas dependen de la dosis, y en muchos casos son inevitables. Algunas de estas reacciones pueden ser graves (como los vómitos y la pérdida de cabello producidos por la quimioterapia contra el cáncer); potencialmente graves (como un descenso brusco del azúcar en sangre por insulina o la osteoporosis desencadenada por corticoides); o pueden ser más benignas (como la somnolencia debida a antihistamínicos). Además, algunos fármacos afectan a la actividad de otros que puedan ser suministrados de forma simultánea, produciendo lo que se denominan interacciones medicamentosas.

Hay otro tipo de reacciones adversas impredecibles a fármacos, que no están relacionadas ni con la dosis ni con dicho tipo de interacciones entre varios medicamentos. Dentro de este grupo están las reacciones de hipersensibilidad, o reacciones alérgicas a medicamentos propiamente dichas.

■ ¿SON FRECUENTES ESTE TIPO DE REACCIONES?

La frecuencia de las reacciones alérgicas a medicamentos es difícil de determinar, dada la escasez de estudios epidemiológicos sobre su incidencia real. Se calcula que constituyen el 6-10 % de todas las reacciones adversas a medicamentos y el 1,5-4 % de todos los casos que se atienden en Urgencias. Aproximadamente el 5 % de los adultos puede ser alérgico a uno o más medicamentos. El número de personas alérgicas a uno o varios medicamentos puede oscilar entre 7-13 % de la población, dependiendo de estudios de prevalencia. Pero se calcula que un 15-25 % de la población general puede tener algún tipo de reacción con la medicación que está utilizando, con sospecha de que pueda tratarse una reacción alérgica. La confirmación de que se trata de una verdadera alergia puede elevarse a la mitad de los casos.

De cualquier manera, la alergia a medicamentos es el tercer motivo de consulta en los Servicios de Alergología, por detrás del asma y de la rinitis, constituyendo aproximadamente el 15 % de todas las consultas de alergia.

■ ¿ESTÁ AUMENTANDO LA ALERGIA A LOS MEDICAMENTOS?

Aunque se desconoce la verdadera prevalencia, en tres estudios similares llevados a cabo en España

en los años 1992, 2005 y 2015 se aprecia un aumento progresivo del número de consultas por alergia a medicamentos en los Servicios de Alergología del 12 al 15 %. Esta tendencia al alza podría atribuirse en principio al aumento en el consumo de fármacos por la población general, aunque, por otro lado, está en línea con el aumento de las enfermedades alérgicas en general, observado igualmente en los casos de asma bronquial, rinitis o dermatitis atópica.

■ ¿HAY MUCHOS TIPOS DE REACCIONES ALÉRGICAS A LOS MEDICAMENTOS?

Las reacciones alérgicas a medicamentos se dividen básicamente en dos grupos de acuerdo a la rapidez de presentación: las de tipo inmediato, que se presentan dentro de la primera hora de la toma del medicamento, y las de tipo tardío, que se presentan transcurrida una hora, al menos, de la toma del medicamento (aunque a menudo pueden tardar semanas en desarrollarse).

Las reacciones de tipo inmediato se desencadenan por la producción del anticuerpo o inmunoglobulina E, mientras que las de tipo tardío se desencadenan por distintos mecanismos inmunológicos y pueden dar lugar a varios tipos de reacción: enfermedad del suero (mediada por inmunocomplejos), aplasias medulares (mediadas por inmunoglobulinas G), dermatitis de contacto (desencadenadas por linfocitos T), o distintos tipos de reacciones dérmicas (o *toxicodermias*) muy graves, como el llamado síndrome de hipersensibilidad sistémica por fármacos con eosinofilia (DRESS, por sus siglas en inglés), el eritema exudativo multiforme (EEM o síndrome de Stevens-Johnson) o la necrólisis epidémica tóxica (NET).

■ ¿CUÁL ES EL TIPO DE REACCIÓN ALÉRGICA A LOS MEDICAMENTOS MÁS FRECUENTE?

El tipo de reacción que se diagnostica con más frecuencia es la de tipo inmediato. Se trata de una reacción grave, que puede ocurrir cuando el sistema inmunitario de una persona alérgica produce el anticuerpo denominado inmunoglobulina E (IgE) en respuesta a un medicamento.

Los medicamentos son lo que se denomina *haptenos* o antígenos incompletos; es decir, son moléculas muy pequeñas que por sí mismas no son capaces de estimular al sistema inmunitario, sino que precisan unirse a proteínas del organismo, llamadas transportadoras, para transformarse en un antígeno completo, que es el que genera la producción de IgE dirigida específicamente

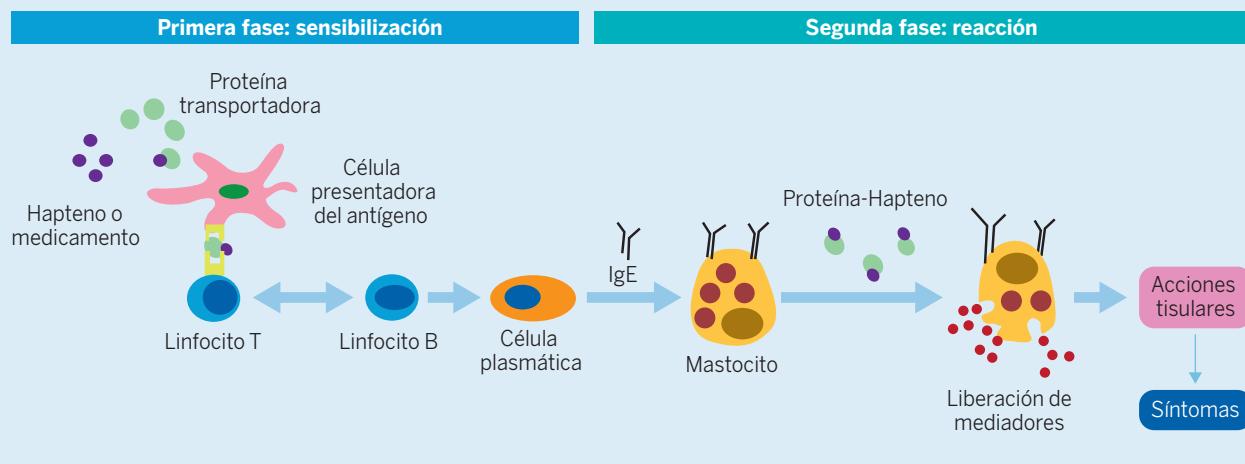


Figura 1. Fases de la reacción alérgica

contra el fármaco en cuestión. Una vez se ha desencadenado el mecanismo para la elaboración de esta IgE específica por las células plasmáticas (v. capítulo 4), esta es liberada al torrente circulatorio y se fija en la superficie de los basófilos y los mastocitos, que son las células que ejecutan las reacciones alérgicas a nivel de la sangre y de los tejidos, respectivamente (figura 1).

Cuando el organismo vuelve a entrar por segunda vez en contacto con dicho fármaco, este reacciona con la IgE producida, que está fijada en la superficie de los basófilos o los mastocitos, provocando la liberación explosiva de histamina y otras sustancias químicas (o mediadores) almacenadas en gránulos en el interior de dichas células. Las sustancias liberadas son las que desencadenan los síntomas propios de una reacción alérgica. Dependiendo del lugar en el que se esté produciendo la reacción, los síntomas pueden variar desde la aparición de ronchas aisladas con intenso picor, o una erupción generalizada con habones e hinchazón, hasta episodios de broncoespasmo o incluso anafilaxia, o choque alérgico generalizado, que puede llegar a ser mortal.

■ ¿CUÁL ES EL TIPO DE REACCIÓN ALÉRGICA MÁS GRAVE?

La reacción alérgica más grave es la anafilaxia, o choque alérgico generalizado. Los síntomas de anafilaxia incluyen: una sensación de intenso calor, enrojecimiento, picor intensísimo (en ocasiones, con preferencia por cuero cabelludo, palmas de manos, plantas de pies, pliegues inguinales), aparición de ronchas o habones, inflamación de garganta, asma o respiración

sibilante, sensación de mareo debido a una bajada de las cifras de tensión arterial, ritmo cardíaco irregular, náuseas o vómitos, calambres abdominales, pérdida de conciencia, etc. Habitualmente, la sintomatología aparece de forma repentina y progresiva con rapidez. La anafilaxia puede ser mortal si no se toman medidas oportunas.

Dentro de las reacciones de tipo tardío, las toxicodermias muy graves, como el síndrome de hipersensibilidad sistémica por fármacos con eosinofilia (DRESS), el eritema exudativo multiforme (EEM o síndrome de Stevens-Johnson), o la necrólisis epidérmica tóxica (NET) pueden dar lugar a importantes secuelas e incluso provocar situaciones que pongan en riesgo la vida, con un desenlace fatal. Estas reacciones se desarrollan en la piel, con aparición de lesiones muy graves, y suelen afectar también a otros órganos, como el hígado o el riñón. Los mecanismos inmunológicos de hipersensibilidad por los que se producen estas reacciones son híbridos, y siguen sin una aclaración convincente.

■ ¿LA ALERGIA A MEDICAMENTOS SIEMPRE AFECTA A LA PIEL?

Las reacciones alérgicas a medicamentos pueden afectar o no a la piel. No obstante, la piel es el órgano del cuerpo en el que se puede objetivar más fácilmente el comienzo de una reacción adversa medicamentosa, y en muchas de estas, la piel es el órgano que se afecta con mayor frecuencia. Las reacciones cutáneas son muy variadas, tanto en su morfología como en su gravedad. La más habitual es la presencia de habones (urticaria) asociada en general a hinchazones subcutáneas loca-

Tabla 1. Manifestaciones cutáneas de las reacciones alérgicas a fármacos

Frecuentes
Erupción exantemática o morbiliforme
Urticaria y angioedema
Dermatitis alérgica de contacto/dermatitis de contacto sistémica
Menos frecuentes
Exantema fijo medicamentoso (figura 2)
Dermatitis exfoliativa generalizada (eritrodermia)
Fotosensibilidad
Eritema multiforme menor
Infrecuentes
Síndrome de hipersensibilidad sistémica por fármacos con eosinofilia (DRESS)
Eritema exudativo multiforme mayor (Síndrome de Stevens-Johnson)
Necrólisis epidérmica tóxica (NET)
Pustulosis exantemática generalizada (PEGA)
Erupciones purpúricas
Eritema nodoso

lizadas (angioedema). En la tabla 1 se recogen los tipos de manifestaciones cutáneas a las que pueden dar lugar las reacciones de alergia a los medicamentos.

Cuando el cuadro clínico alérgico afecta a dos o más órganos, hablamos de *reacciones sistémicas*, y en estas se incluyen la anafilaxia, la fiebre de origen medicamentoso, la enfermedad del suero, las vasculitis y las enfermedades autoinmunitarias, entre otras. Otras reacciones alérgicas medicamentosas afectan a uno o varios órganos o sistemas aislados, como a las células de la sangre (eosinofilia, trombocitopenia, neutropenia, anemia hemolítica...), al hígado (hepatitis y colestasis causantes de ictericia o tinte amarillo de la piel), al aparato respiratorio (broncoespasmo, infiltrados pulmonares, fibrosis pulmonar), al riñón (nefritis intersticial aguda, glomerulonefritis, necrosis tubular), o al corazón (miocarditis, isquemia miocárdica). A menudo se producen afectaciones mixtas.

■ ¿A QUÉ EDAD SON MÁS FRECUENTES?

Las reacciones alérgicas a medicamentos ocurren a cualquier edad. Sin embargo, a diferencia de lo que sucede en otras patologías alérgicas (como la rinitis, el asma o la alergia a los alimentos), en las que el primer

diagnóstico se produce en la infancia y adolescencia, la alergia a medicamentos suele presentarse, por término medio, en torno a los 40 años; ya que, como es normal, los individuos mayores de 40 años necesitan ingerir más fármacos que los jóvenes, y la posibilidad de sensibilización aumenta con los contactos repetidos.

■ ¿SON MÁS FRECUENTES EN HOMBRES O EN MUJERES?

Los porcentajes de alergia a los medicamentos son muy similares en ambos sexos pero, aunque no haya estudios que lo hayan demostrado, en las casuísticas más amplias predomina la población femenina sobre la masculina. En algunos fármacos se aprecia una notable diferencia, como en el caso de los relajantes musculares, en los que la proporción hombre/mujer puede llegar a ser de 1/9 en algunos estudios realizados, sin que quede claro el motivo de esa diferencia.

■ ¿QUÉ MEDICAMENTOS PRODUCEN REACCIONES DE ALERGIA CON MÁS FRECUENCIA?

Los antibióticos betalactámicos (penicilina y derivados como la amoxicilina y las cefalosporinas) son la causa principal de reacciones alérgicas a medicamentos, hasta un 50 % de los diagnósticos, seguido por los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) (ácido acetil salicílico, pirazolonas, ibuprofeno, diclofenaco, etc.) responsables del 39 % de dichas reacciones. Otros antibióticos como las sulfamidas (figura 2), quinolonas, tetraciclinas o macrólicos; los medicamentos antiepilepticos (fenitoína, carbamazepina, lamotrigina) y ciertos fármacos utilizados en anestesia general (bloqueadores o relajantes neuromusculares) son también comunes. Ocasionalmente, las vacunas y las proteínas producidas mediante biotecnología pueden inducir reacciones alérgicas. El látex en los guantes de goma y los dispositivos médicos también puede causar reacciones de alergia, que pueden confundirse con reacciones a fármacos.

■ ¿POR QUÉ ALGUNOS MEDICAMENTOS PROVOCAN MÁS ALERGIA QUE OTROS?

No existe un motivo claro. En numerosas ocasiones se relaciona con la frecuencia de utilización en la población general. En el caso de los antibióticos betalactámicos, la alergia podría estar propiciada por su propia estructura química y por las modificaciones que



Figura 2. Exantema fijo por sulfamidas

necesita hacer el organismo en dicha estructura para que el medicamento actúe.

■ ¿ES COMPLICADO EL DIAGNÓSTICO DE UNA REACCIÓN DE ALERGIA A LOS MEDICAMENTOS?

El problema principal en el diagnóstico de alergia a los medicamentos es la falta de técnicas diagnósticas que ayuden a confirmar las sospechas clínicas. El diagnóstico se basa primordialmente en una *anamnesis* o historia clínica detallada de la reacción y los medicamentos implicados. Para confirmar las sospechas de la historia, de acuerdo a la evaluación del especialista, se procede a realizar estudios *in vitro* (de laboratorio) y/o estudios *in vivo* (sobre el propio paciente).

Los estudios de laboratorio incluyen la determinación de IgE específica en suero (válida actualmente para antibióticos betalactámicos, látex, anestésicos generales, miorrelajantes y algunas hormonas), el test de activación de basófilos (TAB) y el test de transformación linfoblástica. En su conjunto, los exámenes de laboratorio aportan pocos datos de confirmación, por lo que habitualmente hay que pasar a los estudios *in vivo*, es decir, sobre el propio paciente.

Los estudios *in vivo* entrañan un riesgo de reacción en la persona alérgica, por lo que siempre deben estar en manos de personas expertas. Incluyen la realización de las pruebas cutáneas de punción e intracutánea, habitualmente con lectura inmediata del resultado a los quince minutos, y de las pruebas epicutáneas o de parche, con lecturas tardías. En determinados casos, puede ser necesario realizar pruebas de exposición controlada al fármaco, en el supuesto de que el resto

de pruebas previas haya sido negativo y sea necesaria una confirmación (varios medicamentos implicados en la reacción alérgica, etc.). En general, en función del tipo y gravedad de la reacción, se indica una pauta u otra de pruebas, y se valora, además, el estado del paciente, la necesidad de administrar el medicamento y las alternativas válidas, entre otros datos clínicos de interés.

■ ¿EN QUÉ CONSISTEN LAS PRUEBAS CUTÁNEAS?

Las pruebas cutáneas que se realizan con mayor frecuencia son las de punción (o intraepidérmicas) y las intradérmicas, habitualmente utilizadas en las reacciones de tipo inmediato, que son las más frecuentes. Consisten en la introducción en la piel de pequeñas cantidades de medicamento bien por vía intraepidérmica (colocación de una gota y punción con una lanceta a través de la misma, o *prick*) (figura 3); o intradérmica (introducción en la piel con una aguja de una pequeña cantidad del medicamento a estudiar). Estas pruebas se deben hacer a unas concentraciones que hayan demostrado que no son irritativas, para no inducir falsos positivos. Existe el riesgo de reproducir la reacción que presentó el paciente con la toma del fármaco, por lo que son precisas una estricta valoración por el alergólogo y su realización por personal experimentado.

En algunas reacciones alérgicas tardías a los medicamentos (eccemas de contacto, fotodermatitis, ciertas toxicodermias) pueden ser útiles las pruebas epicutáneas o de parche, con lecturas tardías, desde las 24 horas hasta el quinto día o más allá.



Figura 3. Punción intraepidérmica o *prick* (+) a amoxicilina



Figura 4. Material para pruebas de exposición a simple ciego

■ ¿EN QUÉ CONSISTEN LAS PRUEBAS DE EXPOSICIÓN CONTROLADA?

En el caso de que las pruebas cutáneas resulten negativas, y de acuerdo a la gravedad de la reacción previa y/o de la importancia del medicamento para el paciente, se pueden realizar *pruebas de exposición*, o administración controlada del medicamento con placebo. Consisten en la administración por vía oral de cantidades progresivamente crecientes a intervalos regulares, habitualmente en tres o cuatro pasos, hasta alcanzar lo que se denomina dosis terapéutica; la administración se realiza en cápsulas que son todas iguales, de forma que el paciente desconoce el fármaco o la cantidad que está tomando, pudiendo incluirse en algunos pasos la administración de placebo (cápsulas sin medicación). Es lo que se denomina una *prueba a simple ciego*, debido a que el paciente desconoce si está tomando o no medicación, para evitar de esa manera el posible efecto de sugestión (figura 4).

■ EN CASO DE DUDA, ¿PUEDE UNO VOLVER A TOMAR UN MEDICAMENTO PARA CONFIRMAR SU BUENA TOLERANCIA?

Nunca. Cuando se haya presentado algún tipo de reacción con la toma de un medicamento y se sospeche que pueda corresponder a una reacción alérgica, nunca debe volver a tomarse el medicamento para confirmar la reacción. Las reacciones alérgicas son imprevisibles, y si se sospecha que se ha presentado una reacción de alergia, nunca debe volverse a tomar el medicamento puesto que si, efectivamente, se trata de una alergia, la

reacción puede ser mucho más intensa y más rápida, y poner en peligro la vida del paciente. En caso de duda, se debe poner en contacto con su médico, quien valorará remitir el caso para valoración del alergólogo.

■ ¿CÓMO SE TRATA UNA ALERGIA A LOS MEDICAMENTOS?

En el momento de la reacción, es muy importante detectar los signos y su asociación con la toma del medicamento, para indicar la inmediata suspensión de su toma. En ese momento, se instauran las medidas de rescate que van a depender del tipo y la gravedad de la reacción.

- En las reacciones de tipo inmediato, el tratamiento incluye adrenalina, corticoides y antihistamínicos, así como el tratamiento farmacológico de los síntomas de los órganos más afectados: broncodilatadores, cardiotónicos, etc.
- En las reacciones tardías, el tratamiento se basa fundamentalmente en la utilización de corticoides por vía general, o por vía tópica si se trata de dermatitis de contacto. En las reacciones ampollosas y otras toxicodermias graves con desprendimiento cutáneo, se incluyen una serie de cuidados similares a los de los grandes quemados.

Una vez resuelta la reacción desencadenada, el paso siguiente tras realizar el diagnóstico incluye la obvia evitación del medicamento causal, así como de la familia de fármacos relacionados químicamente con el responsable (reactividad cruzada), de forma que se prevengan reacciones posteriores, indicándose en tales casos cuáles serían los fármacos alternativos.

■ ¿QUÉ ES LA DESENSIBILIZACIÓN?

En aquellos casos en los que no exista un tratamiento alternativo válido, y evitar el medicamento al que el paciente es alérgico puede poner en peligro su vida, está indicada la desensibilización al fármaco responsable. Es una posibilidad que cada vez se tiene más en cuenta en los servicios de Alergología: reacciones alérgicas a fármacos para el cáncer para los que no existen otros medicamentos válidos que controlen el crecimiento de un tumor; fármacos antituberculosos en los que es necesaria la combinación de tres fármacos simultáneos para que el tratamiento de la tuberculosis sea eficaz; necesidad de antiagregantes plaquetarios en pacientes cardiópatas con intolerancia a antiinfla-

matorios; necesidad de penicilinas en determinados tipo de infecciones sin otros antibióticos válidos, etc.

La desensibilización es el procedimiento por el cual a un paciente alérgico a un fármaco se le administran dosis crecientes de dicho fármaco, con el propósito de inhibir temporalmente su capacidad de respuesta alérgica al mismo. Consiste, básicamente, en administrar el fármaco en cantidades inicialmente muy bajas y progresivamente crecientes, hasta alcanzar la dosis terapéutica, en un tiempo que oscila entre unas horas y varios días. La desensibilización no tiene validez indefinida, sino que suele ser reversible: en general se considera que pierde su efectividad al suspender la administración del fármaco por un período superior a las 48 horas. Es un procedimiento de riesgo, que requiere un estricto control de personal con experiencia.

■ ¿ES POSIBLE PREVENIR LAS REACCIONES A LOS MEDICAMENTOS?

No es posible prevenir la aparición de una reacción alérgica a un medicamento. Únicamente, en el caso de que una persona haya sido diagnosticada de alergia a un medicamento, debe avisar a su médico para evitar dicho medicamento y los medicamentos de la misma familia. De todas formas, es importante la toma de medicación únicamente en aquellos casos en los que está realmente indicada y seguir unas indicaciones básicas:

- Seguir al pie de la letra las instrucciones descritas en el prospecto de los medicamentos.
- Cuando existen dudas sobre cómo se debe tomar el medicamento, deberá consultarse al médico que recetó el fármaco.
- Si se está experimentando un efecto secundario importante, hay que llamar al médico que recetó el fármaco. Si los síntomas son graves, hay que solicitar inmediatamente ayuda médica de urgencia.
- Ante la sospecha de que la reacción presentada se corresponda con una reacción alérgica, debe realizarse una adecuada valoración por parte de un alergólogo especialista.

■ ¿SE PUEDEN DETERMINAR LOS COSTES ASOCIADOS A ESTOS EPISODIOS DE ALERGIA A MEDICAMENTOS?

Estas reacciones son responsables de una morbilidad, mortalidad y unos costes económicos importantes, a menudo subestimados. Sirva como ejemplo el caso de alergia a antibióticos betalactámicos (penicilinas y



Ante la sospecha de alergia a medicamentos es importante realizar un estudio alergológico para confirmar la alergia y, en tal caso, evitar el fármaco implicado y aquellos fármacos con estructura química similar.

derivados), que obliga a utilizar otras alternativas que en ocasiones son menos eficaces, pueden resultar más tóxicas y tienen un mayor coste económico.

■ ¿QUÉ ESTRATEGIAS PUEDEN SEGUIRSE PARA MINIMIZAR EL IMPACTO CLÍNICO DE LA HIPERSENSIBILIDAD A LOS MEDICAMENTOS?

La sospecha de alergia a fármacos solo se confirma en la mitad de los casos, y eso significa que una de cada dos personas que refiere ser alérgica a fármacos evita aquellos medicamentos que podría tomar sin ningún riesgo. Por este motivo es importante, ante la sospecha de alergia a medicamentos, realizar un estudio alergológico para confirmar la alergia, y en tal caso, evitar el fármaco responsable y aquellos fármacos con estructura química similar, o descartarla de forma definitiva con objeto de evitar limitaciones inútiles a la hora de hacer frente a una enfermedad.

■ BIBLIOGRAFÍA

- GARCÍA AVILÉS, M. C., E. GÓMEZ TORRIJOS, T. LOBERA LABAIRU, y M. J. TORRES JAÉN. «Diagnóstico de las reacciones de hipersensibilidad inducidas por fármacos». En I. J. Dávila, I. Jáuregui, J. M. Olaguíbel y J. M. Zubeldia, eds. *Tratado de Alergología*. 2.^a ed., t. IV. Madrid: Ergon, 2016, 1.451-1.463.

- LOBERA LABAIRU, T., M. A. PADIAL VÍLCHEZ, M. A. GUERRERO GARCÍA, M. T. AUDICANA BERASATEGUI, y J. L. GARCÍA ABU-JETA. «Concentraciones de principios activos y excipientes empleados para la realización de pruebas cutáneas y epicutáneas». En I. J. Dávila, I. Jáuregui, J. M. Olaguíbel y J. M. Zubeldia, eds. *Tratado de Alergología*. 2.^a ed. Madrid: Ergon, 2016, 1.657-1.695.
- LOBERA LABAIRU, T., y M. T. AUDICANA BERASATEGUI, eds. *Monografía de alergia a medicamentos*. Madrid: Sanidad Ediciones, Grupo SANED, 2005.
- Ponencias y comunicaciones. Symposium Internacional de Alergia a Medicamentos. Logroño 22-24 de Octubre de 2009. *J Investig Allergol Clin Immunol*, 19 (Suppl 3) (2009).
- SEAIC (SOCIEDAD ESPAÑOLA DE ALERGIA E INMUNOLOGÍA CLÍNICA). *Alergológica 2015. Estudio sobre los factores epidemiológicos, clínicos y socioeconómicos de las enfermedades alérgicas en España en 2015*. Madrid: SEAIC/SEFAC, 2017.

CAPÍTULO 29 La alergia a los antibióticos

Dra. María José Torres Jaén

Médico especialista en Alergología. Jefe de Servicio de Alergología del Hospital Regional Universitario de Málaga
Profesora titular de Medicina de la Facultad de Medicina de la Universidad de Málaga
Coordinadora de la RETICS ARADyAL del ISCIII

Dra. María Salas Cassinello

Médico especialista en Alergología. Facultativo especialista de Área del Hospital Regional Universitario de Málaga

Dra. Gádor Bogas Herrera

Médico especialista en Alergología. Facultativo especialista de Área del Hospital Regional Universitario de Málaga
Investigadora del programa Juan Rodés del ISCIII

RESUMEN

- Las reacciones alérgicas o de hipersensibilidad a antibióticos son causa habitual de consulta en los Servicios de Alergología. Los antibióticos betalactámicos (penicilinas y cefalosporinas, principalmente) son los más implicados. La piel es el órgano que con mayor frecuencia resulta afectado, aunque también puede afectarse cualquier otro órgano.
- Estas reacciones alérgicas se clasifican en inmediatas (los síntomas aparecen en menos de una hora tras la toma del medicamento) y no inmediatas (aparecen cuando ha transcurrido más de una hora de su toma).
- Es importante estudiar cualquier sospecha de alergia a antibióticos, ya que menos de un 30 % de los pacientes inicialmente catalogados como alérgicos lo son realmente.
- El estudio diagnóstico es complejo y no exento de riesgos, por lo que solo es factible llevarlo a cabo en unidades o servicios de Alergología. Se basa en la realización de pruebas cutáneas, pruebas de exposición controlada y, en algunas ocasiones, una analítica específica.
- El manejo inmediato de las reacciones alérgicas incluye la administración de tratamiento, así como el cese y la evitación del grupo del antibiótico implicado.
- La desensibilización permite administrar a un paciente el antibiótico al cual es alérgico, cuando no existe otra alternativa de eficacia equivalente.

■ ¿QUÉ SON LOS ANTIBIÓTICOS?

Los antibióticos son compuestos químicos producidos por seres vivos, o derivados sintéticos de sustancias naturales, que a bajas concentraciones matan o inhiben

el crecimiento de ciertas clases de gérmenes sensibles, principalmente bacterias; pueden actuar como *bacteriostáticos*, si impiden su crecimiento, o como *bactericidas*, si los destruyen. Se utilizan en la práctica clínica habitual para el tratamiento de infecciones respiratorias.

Tabla 1. Clasificación farmacológica de los antibióticos

		Betalactámicos		
Penicilinas		Penicilina, Amoxicilina, Ampicilina, Cloxacilina, Carbenicilina, Ticarcilina, Piperacilina		
Cefalosporinas	1. ^a generación	Cefadroxilo, Cefalexina, Cefazolina, Cefalotina		
	2. ^a generación	Cefaclor, Cefamandol, Cefoxitina, Cefprozil, Cefuroxima		
	3. ^a generación	Cefixima, Cefditoren, Ceftibuteno, Cefotaxima, Ceftriaxona, Ceftazidima		
	4. ^a generación	Cefepime		
Carbapenems		Imipenem, Doripenem, Ertapenem, Meropenem		
Carbacefems		Loracarbef		
Monobactams		Aztreonam		
Quinolonas				
1. ^a generación		Ácido Nalidíxico, Ácido Pipemídico		
2. ^a generación		Norfloxacino, Ciprofloxacino, Ofloxacino, Perfloxacino		
3. ^a generación		Lomefloxacin, Levofloxacin		
4. ^a generación		Gatifloxacino, Moxifloxacino		
Aminoglucósidos				
Estreptomicina, Neomicina, Gentamicina, Tobramicina, Amikacina, Kanamicina, Netilmicina, Paromomicina, Espectinomicina				
Tetraciclinas				
1. ^a generación	Clortetraciclina, Oxitetraciclina, Tetraciclina, Demeclociclina, Rolitetraciclina, Limeciclina, Metaciclina			
2. ^a generación	Doxiciclina, Minociclina			
3. ^a generación (Glicilciclinas)	Tigeciclina			
Macrólidos				
Azitromicina, Claritromicina, Diritromicina, Eritromicina, Roxitromicina, Telitromicina, Espiramicina				
Sulfonamidas				
Sulfametoxazol-trimetoprima, Sulfasalazina, Sulfabenzamida				
Polipéptidos				
Bacitracina, Colistina, Polimixina B				
Glucopéptidos				
Vancomicina, Teicoplanina				
Lipopéptidos				
Daptomicina				
Oxazolidinonas				
Linezolid				

rias, urinarias, dentales, de la piel, etc. También se utilizan para prevenir infecciones en algunos pacientes con inmunidad alterada, o antes de algunos procedimientos diagnósticos o intervenciones quirúrgicas.

Existen numerosos grupos de antibióticos, entre los que se encuentran los betalactámicos, las quinolonas, los aminoglucósidos, los macrólidos y las sulfamidas

(tabla 1). La penicilina es el antibiótico más antiguo conocido, y desde su descubrimiento fue empleada con éxito para tratar múltiples enfermedades infecciosas, desde la sífilis a las heridas de guerra. En principio, los antibióticos son agentes inofensivos para el sujeto que los recibe, aunque ocasionalmente pueden dar lugar a una reacción adversa.

■ ¿QUÉ ES UNA REACCIÓN ADVERSA A UN ANTIBIÓTICO?

Las reacciones adversas a fármacos en general se consideran, según la Organización Mundial de la Salud (OMS), como “cualquier respuesta nociva y no intencionada a un medicamento, que ocurre en el ser humano a dosis utilizadas normalmente para profilaxis, diagnóstico y/o tratamiento o para la modificación de una función fisiológica”, y deben estar recogidas en la ficha técnica o “prospecto” del medicamento.

Las reacciones adversas más frecuentes (70-80 %) son predecibles y se relacionan con la dosis del antibiótico. Las más comunes son cefalea, diarrea, molestias gástricas y candidiasis (sobrecrecimiento exagerado de hongos que están normalmente presentes en cantidades mínimas en las mucosas oral o vaginal).

Pueden aparecer otros efectos adversos que no son predecibles, no dependen de la dosis de antibiótico y que afectan generalmente a un número reducido de sujetos que lo toman. En este segundo grupo se incluyen las reacciones alérgicas o de hipersensibilidad.

■ ¿QUÉ ES UNA REACCIÓN ALÉRGICA O DE HIPERSENSIBILIDAD A UN ANTIBIÓTICO?

Las reacciones alérgicas a antibióticos, también denominadas reacciones de hipersensibilidad, son una respuesta anormal a estos, que se producen por un mecanismo inmunológico (ya sea mediado por anticuerpos o por linfocitos), a dosis normalmente terapéuticas. Las reacciones alérgicas se producen tras una exposición, continuada o intermitente, a un antibiótico dado, o a uno de la misma familia con estructura química similar. Estas reacciones aparecen en un porcentaje muy reducido de todas las personas tratadas, se pueden producir tras la administración de dosis mínimas del antibiótico, desaparecen al suspenderlo y vuelven a aparecer al reintroducirlo. En función de los mecanismos implicados, las reacciones alérgicas a antibióticos producen síntomas distintos en unas u otras personas.

En un porcentaje muy bajo de personas alérgicas la reacción puede aparecer tras la administración de cantidades tan pequeñas de antibiótico que ni el propio paciente es consciente de haberlo tomado. Este tipo de contacto inadvertido puede ocurrir tras la manipulación de antibióticos por el personal sanitario, la preparación de antibióticos a familiares (un sobre o un jarabe) en un vaso o cuchara que luego se emplea sin limpiar bien, mantener relaciones sexuales con una pareja que está en tratamiento con penicilina, etc.

■ ¿CÓMO SE CLASIFICAN LAS REACCIONES ALÉRGICAS A LOS ANTIBIÓTICOS?

Desde un punto vista práctico, y en función del tiempo transcurrido entre la toma del antibiótico y la aparición de los primeros síntomas, las reacciones alérgicas se clasifican en dos grandes grupos: inmediatas y no inmediatas.

Las reacciones alérgicas *inmediatas* aparecen en el plazo de una hora tras la administración del antibiótico, y sus manifestaciones clínicas más habituales son la urticaria —acompañada o no de angioedema—, y la anafilaxia, o choque alérgico generalizado.

Las reacciones alérgicas *no inmediatas* se desencadenan, como mínimo, una hora después de la administración del antibiótico; normalmente suelen aparecer a las 24-48 horas de iniciar el tratamiento, aunque también puede aparecer más tarde, incluso días después de iniciar un tratamiento. En este tipo de reacciones es más difícil establecer una relación causal entre la toma del antibiótico y el desarrollo de la reacción. Los síntomas más frecuentes son los exantemas en la piel, aunque pueden aparecer reacciones cutáneas más graves, como las ampollas, reacciones sistémicas o específicas de órgano, como la hepatitis medicamentosa.

■ ¿CUÁLES SON LAS MANIFESTACIONES MÁS TÍPICAS DE LA ALERGIA A LOS ANTIBIÓTICOS?

Cualquier órgano puede verse implicado; sin embargo, la piel es el órgano más frecuentemente afectado en las reacciones alérgicas a antibióticos.

- *Lesiones en la piel:* habones (ronchas sobrelevadas que causan picor), hinchazón en párpados o labios (angioedema), picor sin lesiones evidentes, o exantemas similares a los que aparecen en el sarampión o la varicela. De forma mucho menos frecuente, también se pueden producir reacciones tardías graves sobre la piel, que suelen englobarse bajo el término general de toxicodermias (v. capítulo 28), con aparición de lesiones ampollosas o pustulosas (lesiones en la piel con acumulación de pus), que al resolverse suelen producir descamación de la piel.
- *Anafilaxia:* reacciones generalizadas de inicio rápido tras la toma del antibiótico, con aparición de picor palmo-plantar, eritema, enrojecimiento conjuntival, sensación de ahogo, vómitos, diarrea, mareo e incluso pérdida de conocimiento.
- *Reacciones específicas de órgano:* menos frecuente es la aparición de este tipo de reacciones inmu-



Figura 1. Lesiones inmediatas, urticaria (A) y angioedema (B), y no inmediatas, exantema (C)

noalérgicas por antibióticos, como la hepatitis (que afecta al hígado), o la nefritis (que afecta al riñón).

En la figura 1 se muestran ejemplos de las lesiones cutáneas que con más frecuencia se producen tras la toma de antibióticos (urticaria, angioedema y exantema).

■ ¿PUEDE SER MORTAL LA ALERGIA A LOS ANTIBIÓTICOS?

Hay reacciones alérgicas a los antibióticos consideradas de riesgo para la vida, por lo que, ante la sospecha de presentar una reacción, se debe siempre solicitar atención médica de urgencia.

En las reacciones inmediatas, la más grave es el choque anafiláctico, en la que el paciente sufre hipotensión grave y súbita, acompañado de enrojecimiento generalizado, prurito y sensación de ahogo, entre otros síntomas. Este cuadro necesita una atención rápida e indemodable, con la administración de adrenalina intramuscular, corticoides y otras medidas de soporte. Cuanto más rápido se administre el tratamiento, mayor es la posibilidad de recuperación.

En el caso de las reacciones alérgicas no inmediatas, las más graves son las toxicodermias como el síndrome de hipersensibilidad sistémica por fármacos con eosinofilia (DRESS), el eritema exudativo multiforme (EEM) o la necrólisis epidérmica tóxica (NET), que pueden dejar importantes secuelas e incluso provocar situaciones de riesgo vital con desenlace mortal (v. capítulo 28); y las reacciones órgano-específicas, como la hepatitis fulminante, que en ocasiones se hacen subsidiarias de

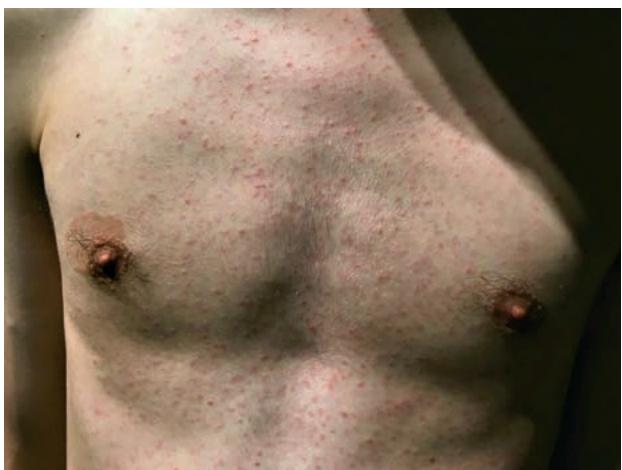


Figura 2. Erupción tipo pustulosis exantemática generalizada (PEGA) por amoxicilina

un trasplante de hígado. Afortunadamente, este tipo de reacciones no inmediatas son muy poco frecuentes.

■ ¿QUÉ ANTIBIÓTICOS PUEDEN DAR ALERGIA?

Cualquier antibiótico puede producir una reacción alérgica, aunque los implicados con mayor frecuencia son:

- Antibióticos betalactámicos. Este grupo es el más antiguo y numeroso, engloba numerosos antibióticos de uso habitual incluyendo a todas las penicilinas —siendo la amoxicilina la más frecuentemente prescrita— (figura 2), y las cefalosporinas. Se ha observado también que ciertas personas pueden ser alérgicas al ácido clavulánico, que, aunque no es un antibiótico como tal, se utiliza en combinación con la amoxicilina para mejorar la capacidad de esta para hacer frente a determinados gérmenes.

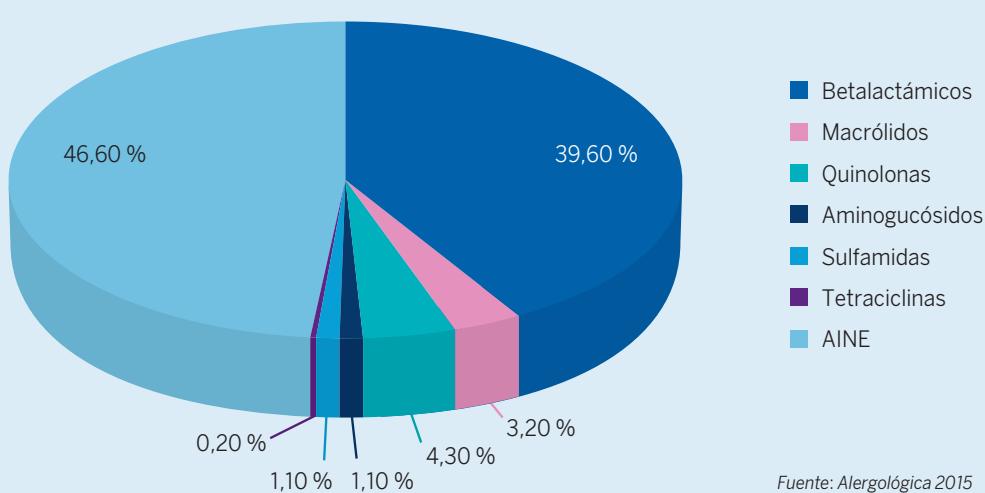


Figura 3. Medicamentos causantes de reacciones por las que consultaron los pacientes

- Quinolonas, grupo en el que se incluyen ciprofloxacino, moxifloxacino y levofloxacino (tabla 1). El aumento en su uso, como ha ocurrido con otros antibióticos, ha hecho que en la última década se haya producido un aumento de reacciones alérgicas a estos compuestos.
- Otros antibióticos que pueden ocasionar reacciones alérgicas, aunque con menor frecuencia, son las sulfamidas (como el cotrimoxazol) y los macrólidos (como la eritromicina o azitromicina). Todos estos antibióticos son de uso frecuente ambulatorio, y se utilizan, fundamentalmente, para el tratamiento de infecciones respiratorias y urinarias.

En la figura 3 se representan los antibióticos implicados con mayor frecuencia en las reacciones alérgicas que se producen en España, según datos del estudio Alergológica 2015.

■ ¿PUEDE UN PACIENTE SER ALÉRGICO A TODOS LOS ANTIBIÓTICOS?

No, habitualmente los pacientes son alérgicos a un solo grupo de antibióticos y toleran sin problemas el resto de grupos que no están relacionados. Lo que sí ocurre con cierta frecuencia es que un paciente presente reacciones frente a varios antibióticos del mismo grupo, por ejemplo, penicilina, amoxicilina y cloxacilina, antibióticos que, aun siendo distintos, pertenecen todos al grupo de los betalactámicos. De forma muy poco común, algunos pacientes presentan reacciones alér-

gicas a más de un grupo de antibióticos, normalmente a dos grupos, pero nunca a todos.

A pesar de esto, muchos pacientes acuden a los Servicios de Alergología con la idea de que son alérgicos a múltiples o todos los antibióticos del mercado. Por ello el estudio de alergia a antibióticos que se realiza en los servicios y unidades de Alergología es fundamental para que los pacientes tengan un arsenal terapéutico suficiente, que permita el tratamiento de cualquier infección. Este estudio solo se realiza en pacientes que ya han presentado una reacción y con los antibióticos que han estado implicados en ella. El estudio no tiene ninguna utilidad predictiva, si el paciente no ha presentado reacción.

■ ¿SE PUEDE HEREDAR LA ALERGIA A LOS ANTIBIÓTICOS?

Como se ha comentado en otros capítulos, existe predisposición genética al desarrollo de alergia respiratoria, cutánea o alimentaria. Sin embargo, la alergia a antibióticos no se hereda siguiendo un patrón clásico. En ocasiones, las reacciones alérgicas a antibióticos aparecen con más frecuencia en determinadas familias; no obstante, sigue siendo objeto de estudio el hecho de si puede haber algún factor genético que predisponga a algunos pacientes a desarrollar una reacción alérgica a los antibióticos, o simplemente responde a que hay familias donde el consumo de antibióticos es mayor. Es importante destacar que un familiar de un paciente con alergia a antibióticos tiene el mismo riesgo de presentar

una reacción que la población general, y por ello, no precisa adoptar ninguna precaución adicional, como tampoco existe ninguna prueba que pueda predecir si va a presentar una reacción alérgica.

■ ¿SE PUEDE SER ALÉRGICO A UN ANTIBIÓTICO QUE NO SE HA TOMADO NUNCA?

Las reacciones alérgicas se producen en dos fases. La primera se denomina *fase de sensibilización*, y en ella el paciente produce anticuerpos IgE o linfocitos T específicos, que reconocen al antibiótico, aunque en esta fase el paciente no desarrolla ninguna reacción; puede ocurrir en cualquier momento, bien la primera vez que toma el antibiótico, o bien en las tomas sucesivas. Tras esa primera fase, y con el siguiente contacto con el mismo antibiótico, es cuando la persona sensibilizada sufre la *fase de reacción alérgica*, el cuadro alérgico, de tipo inmediato si participan anticuerpos IgE, o de tipo no inmediato, si participan linfocitos T. Por ello, es técnicamente imposible ser alérgico a un antibiótico si no se ha estado en contacto previamente con él, ya que no se puede producir la fase de sensibilización.

Sin embargo, excepcionalmente, un paciente puede tener una reacción con un antibiótico que toma por primera vez. Esto puede ocurrir por diferentes motivos: porque el paciente se haya sensibilizado tras un contacto inadvertido con dicho antibiótico, o porque previamente estuviera sensibilizado a un antibiótico del mismo grupo con estructura química similar.

■ ¿QUÉ FACTORES PUEDEN INFLUIR EN QUE UN PACIENTE DESARROLLE UNA REACCIÓN ALÉRGICA A UN ANTIBIÓTICO?

Existen múltiples factores, dependientes del fármaco o de la persona, que, en mayor o menor medida, pueden influir en el desarrollo de una reacción alérgica a un antibiótico.

- *Factores dependientes del propio fármaco*, como son su estructura química (con mayor frecuencia en penicilinas, cuya estructura química les permite un rápido reconocimiento por el sistema inmunitario), la vía de administración (son más graves cuando se administran por vía intravenosa), la dosis, la duración del tratamiento antibiótico y la frecuencia e intervalo de administración. Estas reacciones son más comunes en exposiciones múltiples e intermitentes, y cuando el antibiótico se administra a dosis altas y prolongadas.

- *Factores dependientes de la persona*. Otros factores relevantes pueden ser el género, con un mayor porcentaje en mujeres, y la edad, siendo más frecuentes en la edad media de la vida y más infrecuente en niños. Por otra parte, las *infecciones víricas* pueden actuar como un cofactor esencial en el desarrollo de reacciones alérgicas no inmediatas a antibióticos, favoreciendo su aparición.

■ ¿QUÉ SE DEBE HACER ANTE LA SOSPECHA DE SUFRIR UNA REACCIÓN ALÉRGICA A UN ANTIBIÓTICO?

Se debe suspender inmediatamente su administración, guardar la caja del antibiótico (nunca tirarla), y acudir inmediatamente a un centro de urgencias, principalmente si aparecen síntomas graves como ahogo y mareo. Si los síntomas son leves (como picor en la piel) se debe acudir al médico de familia, este realizará un primer examen y derivará al paciente, si lo considera oportuno, al alergólogo de referencia. Si la reacción alérgica ha ocurrido durante un ingreso hospitalario, con la realización de un procedimiento diagnóstico o quirúrgico, es muy importante que en el informe del alta quede reflejada la reacción que la persona ha presentado y los posibles fármacos implicados, para que posteriormente el alergólogo pueda evaluarlo. Es muy importante guardar todos los datos referentes a la reacción ocurrida para poder luego contarlo bien en consulta; como por ejemplo, cuántos días llevaba tomando el antibiótico, cuando empezó a sentirse mal o por qué se lo mandaron. También son datos importantes para el alergólogo saber qué otros medicamentos tomaba a la vez que el antibiótico, y qué otros antibióticos, del mismo o de otro grupo, han sido tolerados después de la reacción.

■ ¿ES IMPORTANTE ESTUDIAR UNA SOSPECHA DEALERGIA A UN ANTIBIÓTICO?

Sí, es muy importante evaluar cualquier sospecha de alergia a antibióticos, ya que menos de un 30 % de los pacientes inicialmente catalogados como alérgicos finalmente lo son. Esto es especialmente importante en la población infantil, en la que menos del 10 % de los niños con sospecha de ser alérgicos a antibióticos ven confirmado el diagnóstico tras un estudio alergológico. Todo esto indica que un amplio porcentaje de la población que piensa que es alérgica a los antibióticos no lo es. La sospecha de alergia a antibióticos, confir-



Figura 4. Prueba intraepidérmica inmediata positiva a amoxicilina (A), prueba intradérmica inmediata positiva a amoxicilina (B) y prueba epicutánea positiva a amoxicilina (C)

mada o no, hace que el paciente reciba tratamiento antibiótico alternativo que no es de primera elección para su infección y que, además, puede ser más tóxico. Por otra parte, el estudio de alergia puede ser muy preciso, y diferenciar incluso si el paciente alérgico a un antibiótico de un grupo farmacológico determinado tolera otros antibióticos pertenecientes al mismo grupo, lo que supone un gran beneficio a la hora de tratar cualquier infección.

■ ¿CÓMO SE DIAGNOSTICA LA ALERGIA A LOS ANTIBIÓTICOS?

El diagnóstico de la alergia a antibióticos comienza por una adecuada *historia clínica*, a menudo difícil de obtener, ya que a veces la persona no recuerda el antibiótico implicado, ni la reacción que presentó, ni aporta ninguna información por escrito de lo ocurrido. En función del antibiótico implicado, existen otros métodos diagnósticos como son las *pruebas de laboratorio*, las *pruebas cutáneas* y las *pruebas de administración/exposición controlada*. Todas estas pruebas deben realizarse en las unidades y servicios de Alergología, donde existe personal específicamente entrenado para llevarlas a cabo. La aproximación diagnóstica es diferente en función del grupo antibiótico implicado, el tipo de reacción, su gravedad y los factores de riesgo del paciente. En

la actualidad se dispone de protocolos consensuados por la Sociedad Española de Alergología e Inmunología Clínica, para el diagnóstico de las distintas reacciones a antibióticos.

■ ¿EN QUÉ CONSISTEN LAS PRUEBAS CUTÁNEAS?

Las pruebas cutáneas consisten en la aplicación en la piel de pequeñas cantidades del antibiótico o partes de la estructura química que lo forma, bien en forma intraepidérmica (*prick-test* o pruebas de punción), intradérmica o epikutánea (*test del parche*). En función de la clase de reacción y de su gravedad se indicará un tipo de pruebas u otro. Así, en el caso de las reacciones inmediatas se utilizan las pruebas intraepidérmicas e intradérmicas; y en el caso de las no inmediatas, las pruebas intradérmicas con lectura tardía y las epikutáneas. Para evitar la aparición de resultados falsamente positivos, las pruebas se hacen en concentraciones que hayan demostrado no ser irritativas.

Por otra parte, en raras ocasiones la realización de estas pruebas puede producir reacciones generalizadas en personas muy alérgicas; por ello, en pacientes con mayor riesgo o con reacciones graves, las pruebas se hacen con concentraciones más bajas de las inicialmente recomendadas, para ir aumentando de forma



Pruebas de laboratorio.

progresiva. Estos procedimientos solo son factibles en unidades de Alergología y por personal entrenado específicamente para ello. En la figura 4 se muestran ejemplos de las pruebas cutáneas positivas inmediatas y no inmediatas.

■ ¿QUÉ SON LAS PRUEBAS DE EXPOSICIÓN Y QUÉ RIESGOS ENTRAÑAN?

Si todas las pruebas anteriores son negativas, se pueden llevar a cabo pruebas de exposición o de administración controlada con el antibiótico. En estas pruebas se administra el fármaco implicado o alternativo a dosis crecientes e intervalos regulares, en dos posibles escenarios:

- Hasta alcanzar la dosis terapéutica habitual, caso en que se considera a la persona como no alérgica.
- Hasta que aparecen síntomas sugerentes de una reacción alérgica, de modo que se considerará en este caso al paciente como alérgico.

Las pruebas se realizan a simple ciego, lo que indica que el paciente no sabe qué antibiótico se le está administrando ni la dosis, evitándose así la posible aparición de síntomas subjetivos derivados del miedo del paciente a sufrir una reacción. Durante el procedimiento, se pueden administrar cápsulas o viales que no contengan medicamento alguno (placebo), con el objetivo de minimizar al máximo la subjetividad de la prueba (v. capítulo 28).

El estudio de reacciones alérgicas a antibióticos puede entrañar un riesgo, por lo que debe hacerse siempre por personal especialmente cualificado

y ejercitado tanto en la realización de las pruebas, como en el manejo de las reacciones alérgicas que puedan aparecer. Antes de someterse a este tipo de estudio, es preciso estar adecuadamente informado de todos sus riesgos, y lógicamente no se pueden efectuar sin el consentimiento expreso y por escrito del paciente.

■ ¿QUÉ PRUEBAS DE LABORATORIO SON ÚTILES ENALERGIA A LOS ANTIBIÓTICOS?

- *Determinación de anticuerpos IgE específicos* (mediante inmunoensayo). Es la prueba de laboratorio más empleada en el diagnóstico de alergia a antibióticos. Este método, que solo es de utilidad para el diagnóstico de reacciones inmediatas, tiene la ventaja de que se puede utilizar en pacientes con reacciones graves o con factores de riesgo, en los que estén contraindicadas las pruebas de exposición controlada, e incluso las pruebas cutáneas. Sin embargo, tiene la desventaja de tener una baja sensibilidad (muchos falsos negativos), por lo cual solo tiene utilidad si es positivo y, además, solo está disponible para algunos antibióticos betalactámicos.
- *Test de activación de basófilos* (mediante citometría de flujo). También se encuentra disponible para el diagnóstico de reacciones inmediatas. Puede realizarse con un mayor panel de antibióticos, y con mayor sensibilidad (menos falsos negativos) que los inmunoensayos en algunos casos, aunque solo puede realizarse en un número limitado de centros.

En el caso de las reacciones no inmediatas, el único método diagnóstico de laboratorio disponible es el *test*

de transformación linfocitaria, aunque su utilidad es discutible, y se utiliza fundamentalmente en investigación.

■ ¿CÓMO SE TRATA LA ALERGIA A LOS ANTIBIÓTICOS?

El tratamiento de una reacción alérgica aguda exige la administración de antihistamínicos, corticoides e incluso adrenalina en las reacciones más graves. Este tratamiento debe llevarse a efecto en una unidad de Urgencias, ya sea ambulatoria u hospitalaria, donde hay personal y medios necesarios para poderlo realizar adecuadamente.

Cuando se sospecha alergia a un antibiótico, y antes de que se haya realizado el estudio en un servicio de Alergología, se debe evitar el antibiótico responsable de la reacción, así como todos los del mismo grupo. Una vez realizado el estudio es posible que se descarte que el paciente sea alérgico y, por tanto, si precisa, pueda tomar dicho antibiótico y los del mismo grupo; o bien, que se confirme dicha alergia y deba seguir evitando el grupo completo o un subgrupo, según los resultados de las diferentes pruebas realizadas durante el diagnóstico.

En caso de que sea estrictamente necesario administrar a un paciente un antibiótico al cual es alérgico, se puede usar un procedimiento denominado desensibilización, que se realiza administrando pequeñas dosis del mismo hasta alcanzar la dosis terapéutica. Es importante destacar que este procedimiento solo es válido mientras el paciente tome el antibiótico.

■ LA ALERGIA A ANTIBIÓTICOS ¿PUEDE DESAPARECER?

En el caso de las reacciones alérgicas inmediatas, su gravedad puede disminuir en el tiempo e incluso

desaparecer, siempre que el paciente no tenga ningún contacto inadvertido con dicho antibiótico u otro perteneciente al mismo grupo. Sin embargo, eso no indica que el paciente pueda tolerarlo, ya que a menudo, en el momento en que vuelve a tomar el antibiótico, volverá a sensibilizarse y se expondrá nuevamente a un alto riesgo de reacción alérgica. En el caso de las reacciones no inmediatas, la intensidad de la reacción no suele disminuir en el tiempo, sino que más bien se mantiene estable a lo largo de la vida.

Por ello, sea cual sea el tipo de reacción, lo más común es que una persona alérgica a antibióticos lo sea durante toda su vida, por lo que es necesario que en todos sus informes médicos y en la historia clínica electrónica quede recogido que el paciente es alérgico.

■ BIBLIOGRAFÍA

- CHIVATO, T., e I. ANTEPARA, eds. *Recomendaciones y algoritmos de práctica clínica de la Sociedad Española de Alergología e Inmunología Clínica. Guía Hipersensibilidad a los medicamentos*. Madrid: Luzán 5, 2010.
- GARCÍA, J. C., T. LOBERA, M. A. PADIAL, e I. DOÑA. «Hipersensibilidad a los antibióticos no betalactámicos». En I. J. Dávila González, I. Jáuregui Presa, J. M. Olaguibel Rivera y J. M. Zubeldia Ortuño, eds. *Tratado de Alergología*. 2.^a ed., t. IV. Madrid: Ergon, 2016, 1.515-1.532.
- OJEDA, P., J. SASTRE, J. M. OLAGUIBEL, y T. CHIVATO. «Alergológica 2015: A National Survey on Allergic Diseases in the Adult Spanish Population». *J Investig Allergol Clin Immunol*, 28 (2018): 151-164.
- SOCIEDAD ESPAÑOLA DE ALERGOLOGÍA E INMUNOLOGÍA CLÍNICA. <https://www.seaic.org/>. (Fecha de consulta: 27 de abril de 2020.)
- TORRES, M. J., E. MORENO, M. C. MOYA, N. BLANCA-LÓPEZ, y M. T. AUDICANA. «Alergia a los antibióticos betalactámicos». En I. J. Dávila González, I. Jáuregui Presa, J. M. Olaguibel Rivera y J. M. Zubeldia Ortuño, eds. *Tratado de Alergología*. 2.^a ed., t. IV. Madrid: Ergon, 2016, 1.495-1.513.

CAPÍTULO 30 La alergia a los antiinflamatorios

Dr. Joaquín Quiralte Enríquez

Médico especialista en Alergología. Jefe de Sección de Alergología del Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla

Dra. Teresa de Aramburu Mera

Médico especialista en Alergología. Sección de Alergología del Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla

RESUMEN

- La alergia o intolerancia a los fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE) se caracteriza por la aparición brusca (en minutos u horas) de síntomas de tipo respiratorio (rinitis, asma), en la piel (urticaria, angioedema) e incluso a nivel general (anafilaxia), que pueden presentarse de forma aislada (p. ej., con afectación exclusiva de la piel) o simultánea (p. ej., con afectación de la piel y el sistema respiratorio a la vez en un mismo paciente).
- Un 10 % de asmáticos y hasta un 30 % de los pacientes con urticaria crónica pueden tener reacciones tras tomar un AINE.
- No existe ningún método de laboratorio concluyente para demostrar este tipo de alergia a fármacos. La evidencia de la reacción tras la exposición al AINE, de forma controlada en el hospital, es el único método definitivo para diagnosticar o descartar estas reacciones.
- En algunos pacientes con alergia a AINE que necesiten ineludiblemente un tratamiento antiinflamatorio o antiagregante plaquetario, es posible reintroducir algunos de estos fármacos mediante técnicas de desensibilización. Estas técnicas consisten en la administración de cantidades progresivas del AINE necesario hasta inducir una tolerancia temporal a este fármaco.

■ ¿QUÉ ES UN ANTIINFLAMATORIO, PARA QUÉ SIRVEN Y CÓMO FUNCIONAN?

Los fármacos antiinflamatorios no esteroideos son conocidos en el idioma español por las siglas AINE. Se llaman así para distinguirlos de otros antiinflamatorios distintos, que pertenecen al grupo de la cortisona. Suelen clasificarse en varios grupos químicos mayores (tabla 1).

Los AINE reducen la inflamación y el dolor, actúan sobre la función plaquetaria (las plaquetas son las células de la sangre que contribuyen a formar el coágulo

tras una herida) y sirven, además, para que circule bien la sangre y no se produzcan coágulos (*trombos*) en los vasos.

Los AINE actúan en la medida en que alteran el funcionamiento normal en algunas células, y especialmente porque bloquean una enzima denominada *ciclooxygenasa-1* (COX-1). Las enzimas son proteínas que aceleran la degradación de sustancias muy complejas a otras más simples o con distinta función. La enzima ciclooxygenasa es muy importante en nuestro organismo para mantener el funcionamiento normal de la mucosa del aparato digestivo, del riñón y de las plaquetas.

Tabla 1. Clasificación química de los AINE

Grupo químico	AINE tipo
Ácidos carboxílicos (salicilatos)	Ácido acetilsalicílico (aspirina)
Indoles	Indometacina
Para-amino-fenol	Paracetamol, fenacetina
Ácidos acéticos	Diclofenaco, ketorolaco
Ácidos propiónicos	Ibuprofeno, naproxeno, ketoprofeno, dexketoprofeno, flurbiprofeno
Pirazolonas	Metamizol (dipirona), propifenazona, fenilbutazona
Ácidos antranílicos (fenamatos)	Ácido mefenámico, ácido niflúmico, etofenamato, glafenina
Ácidos nicotínicos	Clonixinato de lisina, isonixina
Oxicams	Piroxicam, lornoxicam, meloxicam, tenoxicam
Coxibs	Celecoxib, etoricoxib, parecoxib

Los AINE pueden ser clasificados de acuerdo con el grado de bloqueo que ejercen sobre la ciclooxygenasa-1 (tabla 2):

- AINE bloqueantes potentes de COX-1: p. ej., aspirina, ibuprofeno o metamizol.
- AINE bloqueantes débiles de COX-1: p. ej., paracetamol o meloxicam.
- AINE no bloqueantes de COX-1: p. ej., coxibs (celecoxib, etoricoxib o parecoxib).

■ ¿QUÉ REACCIONES ADVERSAS FRECUENTES PUEDEN OCURRIR AL TOMAR ESTOS FÁRMACOS?

Los AINE tienen un gran poder para alterar la mucosa del estómago (son *gastroerósisivos*); algunos alteran la función del riñón (son *nefrotóxicos*) y también alteran la coagulabilidad de la sangre por su efecto sobre la agregación de las plaquetas (son *antiagregantes*). Estas reacciones derivan de su propio mecanismo de acción, dependen de la dosis y son más importantes cuanto más potente sea el AINE (es decir, aparecen con más frecuencia con la aspirina que con el paracetamol, por ejemplo).

■ ¿A QUÉ DENOMINAMOS ALERGIA A LOS ANTIINFLAMATORIOS?

Denominamos alergia a los antiinflamatorios a otros tipos de reacciones adversas que aparecen de forma inesperada tras la administración de un AINE, que no se parecen en nada a las anteriores; pueden aparecer con dosis mínimas y tienen poco que ver con el mecanismo de acción de los AINE.

Los diferentes tipos de alergia a AINE se caracterizan por la aparición brusca (en minutos u horas) de síntomas de tipo respiratorio, en la piel e incluso a nivel general (p. ej., una caída brusca de la tensión arterial) y que pueden verse bien de forma aislada (p. ej., afecta solo a la piel) o simultánea (p. ej., afecta tanto a la piel como al sistema respiratorio a la vez en un mismo paciente) (figura 1).

Desde que se describieron por primera vez en 1922 por el médico francés Georges-Fernand Widal, este tipo de reacciones adversas se ha denominado de muchas formas: intolerancia a AINE, asma por aspirina, síndrome ASA-tríada, enfermedad respiratoria inducida por aspirina, sensibilidad a AINE, etc. Todas ellas forman parte del término más amplio de *alergia a AINE*, que se va a desarrollar a lo largo de este capítulo.

Tabla 2. Los tipos más frecuentes de AINE según el grado de bloqueo de la ciclooxygenasa-1 (COX-1)

Grado de bloqueo de la ciclooxygenasa-1 (COX-1)	AINE
Bloqueo muy potente	Aspirina, ibuprofeno, ketoprofeno, naproxeno, diclofenaco, metamizol,
Bloqueo débil	Paracetamol, meloxicam
Sin bloqueo	Celecoxib, etoricoxib, parecoxib

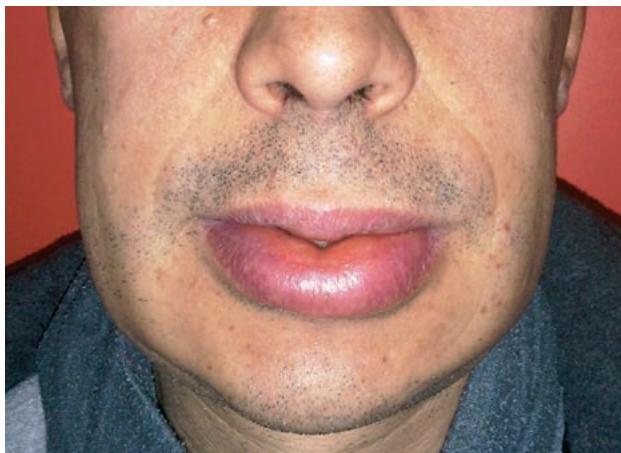


Figura 1. Angioedema por ibuprofeno

medad respiratoria exacerbada por AINE (EREA); las de tipo cutáneo, que afectan a la piel y a las mucosas; las de tipo anafiláctico, que pueden afectar a todo el organismo, y constituyen una emergencia médica, y la forma más grave de manifestación alérgica inmediata; y por último, un amplio grupo de reacciones de hipersensibilidad retardada, que incluyen desde las dermatitis o fotodermatitis de contacto con AINE tópicos, hasta una serie de toxicodermias graves de riesgo para la vida (tabla 3, figuras 2 y 3).

Es poco frecuente que una persona que presenta un tipo de reacción a AINE desarrolle otro tipo a lo largo de su vida; lo habitual es sufrir reacciones muy similares entre sí, que se siguen repitiendo a lo largo del tiempo siempre y cuando la persona tome un AINE, especialmente si este es muy potente.

■ ¿EXISTEN DISTINTOS TIPOS DE REACCIONES EN LA ALERGIA A AINE?

Sí. Un paciente con intolerancia a AINE puede presentar una sintomatología que no se parezca en nada a la que ocurre en otro paciente.

Existen cuatro grandes grupos de reacciones: las de tipo respiratorio, englobadas en la llamada enfer-

■ ¿CÓMO SON LAS REACCIONES DE TIPO RESPIRATORIO EN LA ALERGIA A AINE?

Las reacciones de tipo respiratorio provocadas por un AINE se caracterizan por la aparición, en las primeras dos horas tras tomar el AINE, de lo que llamamos una *reacción nasoocular*, con síntomas de obstrucción nasal, moqueo, y ojos muy rojos con lagrimeo; y aunque

Tabla 3. Tipos de reacciones alérgicas inducidas por AINE y sus mecanismos

Tipo de reacción	Manifestación clínica	Tiempo de reacción	Enfermedad asociada	Reactividad cruzada	Mecanismo de acción
Enfermedad respiratoria exacerbada por AINE (EREA)	Reacción nasoocular y/o asmática	Minutos a horas	Rinosinusitis crónica con poliposis nasosinusal Asma bronquial	Alta entre ≠ AINE No alérgica	Inhibición COX-1
Urticaria/angioedema inducida por AINE	Habones (ronchas) y/o angioedema	Minutos a horas	Urticaria crónica (en algunos casos)	Alta entre ≠ AINE No alérgica	Inhibición COX-1 (probable)
Reacción de tipo anafiláctico inducida por un único AINE	Habones (ronchas) y/o angioedema, anafilaxia	Minutos a <1 hora	No	No reactividad cruzada	Alérgica, mediada por IgE
Angioedema periorbitario	Hinchazón (edema) en los párpados	Minutos a horas	Rinoconjuntivitis alérgica por ácaros	Alta entre ≠ AINE No alérgica?	Inhibición COX-1 (probable)
Reacciones de hipersensibilidad retardada	Eccemas de contacto Fotodermatitis Exantema fijo medicamentoso Toxicodermias graves (DRESS, EEM, NET)* Nefritis	Tardía (> 24 horas tras la exposición)	No	Baja (AINE del mismo grupo químico en algunos casos)	Mediado por células T

*DRESS: Síndrome de hipersensibilidad sistémica a fármacos con eosinofilia; EEM: Eritema exudativo multiforme; NET: Necrolisis epidérmica tóxica.



Figura 2. Dermatitis fotoalérgica por piroxicam



Figura 3. Eccema fototóxico por ketoprofeno tópico

esta reacción se puede repetir siempre así con cada toma de analgésicos, lo habitual es que se asocie a ahogo, sibilancias (pitos), tos y sensación de un peso en el pecho, constituyendo lo que llamamos una crisis de asma. Las reacciones de tipo respiratorio pueden ser leves, pero lo más frecuente es que el paciente tenga que acudir a un hospital para ser tratado. En algunas personas, estas reacciones pueden llegar a poner en riesgo su vida y hacer necesario el ingreso en una Unidad de Cuidados Intensivos.

■ ¿CUÁLES SON LAS CARACTERÍSTICAS DE LAS REACCIONES A AINE DE TIPO CUTÁNEO?

Las reacciones de tipo cutáneo, o con afectación predominante de la piel, se caracterizan por la presentación de *urticaria*, con aparición de habones (lesiones rojas y sobrelevadas con respecto a la piel sana, que pican mucho y cambian de localización) y/o de *angioedema* (hinchazón de diversas zonas de la piel —especialmente en la cara— o las mucosas—especialmente en los labios y los párpados—). La urticaria y el angioedema pueden aparecer aislados o en combinación en la misma persona y predominar más en un episodio o en otro tras la toma del AINE.

En niños y en jóvenes, se produce una reacción característica (angioedema periorbitario bilateral), en la que exclusivamente se hinchan ambos párpados tras la toma del AINE y no se asocia con habones u otra manifestación cutánea.

■ ¿CUÁLES SON LAS CARACTERÍSTICAS TÍPICAS DE LAS REACCIONES ANAFILÁCTICAS A LOS AINE?

Las reacciones anafilácticas provocadas por AINE son las más infrecuentes, pero posiblemente las más graves de todas, porque se produce la afectación de varios órganos y porque cada vez que ocurren (es decir, cada vez que se toma el AINE) aumenta la intensidad de los síntomas. Pueden aparecer con cualquier AINE, pero en su mayoría se deben a metamizol, ibuprofeno y diclofenaco. La reacción aparece de forma inmediata tras la toma del AINE y el paciente presenta urticaria, a la que se añaden otros síntomas nuevos como son: la caída de la presión arterial (que puede provocar sensación de mareo y en los casos más graves, pérdida de conciencia) e incluso síntomas de tipo respiratorio no asmático producidos por una inflamación (o edema) de la región laríngea de las cuerdas vocales (glotis) y que, debido a su hinchazón, impide el paso del aire y determina dificultad para hablar (edema de glotis).

■ ¿CON QUÉ ENFERMEDADES SE ASOCIA LA ALERGIA A LOS AINE?

Algunos enfermos con alergia a AINE, de tipo respiratorio y de tipo cutáneo, tienen más probabilidad de presentar ciertas enfermedades asociadas.

Las enfermedades asociadas más comunes son la rinosinusitis crónica con poliposis nasal y el asma bronquial (en el caso de las reacciones de tipo respiratorio) y la urticaria crónica (en el caso de las reacciones cutáneas).

En el primer caso, y debido a una inflamación intensa de la mucosa nasal y de los senos paranasales, existen

síntomas nasales graves y aparecen lesiones polipoides ocupantes del espacio nasal que impiden su normal funcionamiento. Es habitual también que existan sobreinfecciones bacterianas (que generan focos de sinusitis aguda) y que se desarrolle un asma bronquial de intensidad grave que complique todo el cuadro y que precise corticoides orales para su control. Todo este complejo de síntomas que engloba la rinosinusitis crónica con pólipos nasales, la reacción respiratoria al AINE y el asma bronquial se denomina *enfermedad respiratoria exacerbada por AINE* (ERE). El asma suele ser moderado o grave persistente, y precisar varios fármacos inhalados para su control, y de frecuentes pulsos de corticoides para restaurar la normalidad de la función respiratoria. Su estrategia actual de control suele incluir terapias biológicas diversas (mepolizumab, dupilumab, etc.) que, en casos de asma y poliposis grave refractaria a otro tipo de tratamiento, han demostrado reducir las tasas de crisis de asma y la poliposis nasal.

La alergia a AINE de tipo cutáneo puede asociarse con urticaria crónica. Esta se caracteriza por la aparición repetida y constante de habones por todo el cuerpo que suelen ser resistentes a los tratamientos con anti-histamínicos y que alteran profundamente la calidad de vida de los pacientes (v. capítulo 16). En algunos casos, la reacción de tipo cutáneo a AINE puede anteceder al desarrollo de una urticaria crónica, que suele padecerse durante largos períodos —de hasta varios años—, y que en algunos individuos puede precisar inmunosupresores (como la ciclosporina) o tratamientos biológicos (como el omalizumab) para su control.

En niños y jóvenes con angioedema palpebral aislado es habitual que exista una enfermedad respiratoria asociada (rinoconjuntivitis, asma o ambas) con alergia simultánea a ácaros del polvo doméstico.

■ ¿PUEDE ASOCIARSE LA ALERGIA A LOS AINE CON LA ALERGIA ALIMENTARIA?

La *anafilaxia por ingestión de alimentos contaminados por ácaros* es un proceso asociado con alergia a los AINE en algunas personas. Los pacientes con este tipo especial de alergia a alimentos presentan una alergia respiratoria a los ácaros en un entorno subtropical/tropical (p. ej., en las Islas Canarias). Casi todos ellos presentan angioedema periorbitario bilateral por AINE y pueden sufrir reacciones graves por ingestión de alimentos preparados a base de harinas contaminadas por ácaros (> 500 ácaros por gramo de harina), con predominio de síntomas respiratorios, especialmente edema de glotis (hasta en un tercio de los casos). Los alimentos implicados incluyen *pancakes* (tortitas), biz-

cochos, pizzas, pasta, pan y alimentos empanados o rebozados (filetes, buñuelos), algunos platos de comida japonesa como el *okoyomi-yaki* (bonito y caballa rebozados en harina) y la polenta o gofio canario, que es una harina de maíz tostado.

Por otra parte, los AINE pueden actuar como *cofactores de alergia alimentaria*. Algunos pacientes con alergia alimentaria pueden desarrollar síntomas alérgicos graves solo si, previa o simultáneamente a la ingestión del alimento, han tomado algún AINE. En estos casos el AINE actúa solo como cofactor, induciendo reacciones de mayor intensidad a alimentos de origen vegetal o animal, como ocurre también con el ejercicio, el alcohol o el estrés (v. capítulos 20, 23, 26 y 27).

■ ¿ES POSIBLE SER ALÉRGICO A UN AINE Y NO A OTRO?

En el 80 % de los pacientes intolerantes a un AINE, lo habitual es que sean intolerantes a otros AINE. Este fenómeno se denomina reactividad múltiple y está en relación directa con la potencia del AINE y con el tipo clínico de intolerancia a AINE. Así, la reactividad múltiple es más común conforme el AINE bloquea de forma más potente la ciclooxigenasa-1 y aparece de forma exclusiva en los pacientes intolerantes de tipo respiratorio y cutáneo. Los pacientes con una reacción anafiláctica presentan habitualmente alergia selectiva a un AINE con una tolerancia completa al resto de los AINE (v. tabla 3).

■ ¿CÓMO SE DIAGNOSTICA LA ALERGIA A UN AINE? (figura 4)

- *Historia clínica:* el diagnóstico inicial del alergólogo está basado en la historia clínica. Si se ha sufrido reacción con dos o más AINE de distinto grupo, se sospecha el diagnóstico de alergia o intolerancia a AINE en su conjunto. Si se ha presentado reacción con un único AINE, y hay constancia de tolerancia posterior a AINE de otros grupos, probablemente se deberá a una reacción alérgica específica al AINE responsable (p. ej., metamizol), y podrán tomarse otros analgésicos sin problema.
- *Pruebas cutáneas:* solo son de relativa utilidad en casos de urticaria/angioedema o anafilaxia inducida por un único AINE o grupo reducido de AINE, especialmente en alergia al metamizol (grupo de las pirazolonas). Las pruebas cutáneas no sirven habitualmente para otros grupos de AINE y son sistemáticamente negativas en los pacientes intolerantes de tipo respiratorio y aquellos que se asocian con

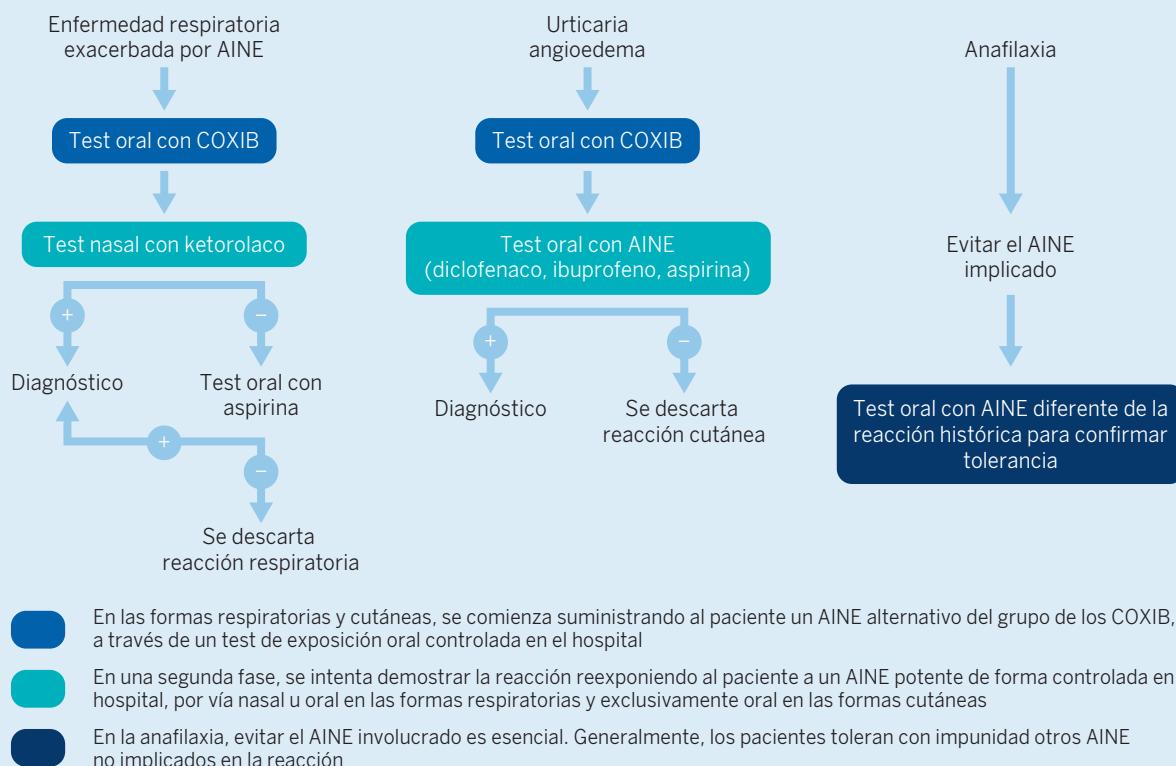


Figura 4. Esquemas generales de diagnóstico en la alergia a AINE

urticaria crónica. Las pruebas cutáneas de parche se suelen utilizar en las distintas reacciones de hipersensibilidad retardada.

- **Pruebas de laboratorio:** no existe ningún análisis de laboratorio que permita diagnosticar de forma concluyente la alergia a AINE. En algunos centros se realiza el llamado *test de activación de basófilos* (TAB) como complemento en el estudio de reacciones alérgicas a fármacos específicos (p. ej., metamizol).
- **Pruebas de provocación:** se utilizan para confirmar el diagnóstico cuando no hay otras alternativas, y/o para comprobar tolerancia a un AINE alternativo. Consisten en exponer a la persona, en el hospital y de una forma controlada, a dosis cada vez mayores del AINE hasta llegar a la dosis terapéutica habitual.

El AINE es habitualmente administrado por vía oral.

En las personas con asma bronquial y alergia a AINE de tipo respiratorio, la exposición por vía oral puede ser potencialmente grave, por lo que pueden llevarse a cabo pruebas de exposición inhalatoria (bronquial o nasal) con aspirina u otros AINE, que logran provocar una pequeña respuesta nasal o asmática, fácilmente controlable, y que permiten diagnosticar de forma fiable a la mayoría de estos individuos.

Lo más frecuente en la actualidad es la administración intranasal de cantidades crecientes de una solución de ketorolaco o lisina-aspirina, en dosis protocolizadas y validadas. En la mayor parte de los casos se induce una reacción nasal asociada a la administración local del AINE. Solo en los casos en los que la prueba nasal sea negativa, se puede realizar un test de exposición oral con aspirina o ibuprofeno, para descartar (o comprobar) definitivamente la reacción a AINE.

La existencia de una reacción anafiláctica grave a un AINE determina que en ningún caso el fármaco implicado en la reacción puede ser administrado como tratamiento o como agente diagnóstico, dado el potencial grave riesgo que supone para el paciente.

■ ¿SON PELIGROSAS ESTAS PRUEBAS DIAGNÓSTICAS?

La exposición controlada con un AINE por la vía que sea (bien oral o bien inhalatoria), aun cuando el paciente está estable y asintomático, puede ocasionar la aparición brusca de una reacción clínica. Generalmente, la reacción es similar a la que se sufrió previa-

Tabla 4. Principales AINE que deben ser evitados en personas con intolerancia o alergia múltiple a AINE

Grupo químico	AINE tipo
Salicilatos	Ácido acetilsalicílico (AAS®, Adiro®, Aspirina®)
Indoles	Indometacina (Inacid®)
Ácidos acéticos	Diclofenaco (Voltaren®), aceclofenaco (Airtal®), ketorolaco (Toradol®)
Ácidos propiónicos	Ibuprofeno (Dalsy®, Ibudol®, Espidifen®, Neobrufen®), naproxeno (Antalgín®, Naproxyn®), flurbiprofeno (Froben®), ketoprofeno (Orudis®), dexketoprofeno (Enantyum®)
Pirazolonas	Metamizol o dipirona (Nolotil®), propifenazona (Melabon®, Optalidon®), fenilbutazona (Butazolidina®)
Fenamatos	Ácido mefenámico (Coslan®), ácido niflúmico (Niflactol®)
Ácidos nicotínicos	Clonixinato de lisina (Dolalgial®)
Oxicams	Piroxicam (Feldene®), lornoxicam (Acabel®), tenoxicam (Reutenoxy®)

mente. Así, los pacientes con reacciones de tipo respiratorio pueden presentar reacción nasoocular, asma bronquial y, en los casos más graves, edema laríngeo. La vía nasal con EREA es preferible a la vía oral: es más segura, es reproducible y las reacciones que induce suelen ser leves y fácilmente controlables.

Los pacientes con reacciones de tipo cutáneo pueden presentar urticaria y/o angioedema tras la exposición al fármaco, aunque en algunos casos, también una reacción anafiláctica.

En cualquier caso, no se deben practicar estas pruebas cuando el paciente está inestable, es decir, si presenta crisis de asma repetidas, o si ha sufrido una infección respiratoria reciente, o presenta una urticaria crónica activa. Tampoco pueden llevarse a cabo en mujeres embarazadas, ni en enfermos graves del corazón, el hígado o el riñón.

Por todo esto, antes de someterse a estas pruebas siempre es necesario conocer adecuadamente el procedimiento y sus riesgos; solo deben llevarse a cabo en un hospital y por personal experto debidamente adiestrado en el tratamiento de este tipo de reacciones, y no pueden realizarse de ningún modo sin el previo consentimiento expreso y por escrito de cada persona.

■ ¿CUÁL ES LA FINALIDAD DE ESTAS PRUEBAS?

Las pruebas de exposición controlada con AINE, bien por vía oral o nasal, tienen una finalidad doble: la primera es poner de manifiesto la reacción para conseguir un diagnóstico exacto; y la segunda, es tener también la certeza de que, si un AINE no determina una reacción durante el test de exposición, puede ser usado con total seguridad por el paciente en el futuro.

Tabla 5. AINE más frecuentemente tolerados en personas con intolerancia o alergia múltiple a AINE

Grupo químico	AINE de tolerancia frecuente
Para-amino-benzoatos	Paracetamol (acetaminofén), fenacetina
Ácidos acéticos	Nabumetona
Ácidos nicotínicos	Isonixina
Oxicams	Meloxicam
Coxibs	Celecoxib, etoricoxib, parecoxib
Opiáceos menores	Codeína, tramadol
Opiáceos mayores	Morfina, fentanilo, buprenorfina, tapentadol

■ ¿ES POSIBLE VOLVER A ADMINISTRAR AINE EN UN PACIENTE ALÉRGICO?

Los pacientes con reacciones de tipo respiratorio y cutáneo suelen tener reactividad múltiple, o sea no toleran ningún AINE que sea lo suficientemente potente. Es decir, los intolerantes a la aspirina generalmente no toleran, por ejemplo, el diclofenaco o el ibuprofeno. Sin embargo, es muy posible que toleren AINE que tenga una potencia débil (en un 95 % de los casos toleran el paracetamol) o los que no inhiban la ciclooxygenasa-1 (los coxib son tolerados en la gran mayoría de las personas). En este tipo de pacientes, el número de AINE que los médicos pueden usar es necesariamente limitado (tablas 4 y 5).

En pacientes intolerantes de tipo respiratorio o cutáneo, que necesitan antiagregación plaquetaria porque han sufrido un infarto agudo de miocardio o una trombosis cerebral, es posible reintroducir el AINE y mantenerlo a lo largo del tiempo mediante un procedimiento al que llamamos desensibilización. Consiste en la admi-



- **Día 1:** Se confirma la existencia de la EREA mediante un test nasal de exposición con un AINE (ketorolaco).
- **Día 2:** Se confirma la tolerancia a la dosis máxima nasal de ketorolaco (13 mg) y se comienza con 25 mg de aspirina por vía oral.
- **Días 3, 4 y 5:** Dosis crecientes de aspirina hasta llegar a 300 mg. Tras esto el paciente sigue con dosis de 300 mg/día de forma indefinida.

Figura 5. Protocolo de desensibilización en un paciente con enfermedad respiratoria exacerbada por AINE (EREA)

nistración al paciente alérgico de dosis crecientes de un AINE (generalmente aspirina), con el propósito de inhibir temporalmente su capacidad de respuesta alérgica al mismo. Son realizadas exclusivamente por el personal de servicios o unidades de Alergología. Deben realizarse siempre tras consentimiento informado del paciente, en ambiente hospitalario, y en muchos casos, en unidades de Medicina Intensiva, dados sus riesgos potenciales.

La desensibilización con AINE en la EREA puede estar también indicada en algunos pacientes con síntomas intratables de rinosinusitis crónica (figura 5).

Los pacientes con reacción anafiláctica, es decir aquellos que tienen una reactividad selectiva, toleran con total impunidad cualquier tipo de AINE (potentes, débiles y no inhibidores de ciclooxygenasa-1) excepto aquel que ha causado la reacción (u otros que tengan una estructura química similar). En este caso, evitando el AINE que causa la anafilaxia, el paciente dispone de todo el arsenal terapéutico existente.

■ ¿SE PUEDE QUITAR UNA REACCIÓN A UN AINE?

Aproximadamente el 10 % de los pacientes asmáticos y el 30 % de los pacientes con urticaria crónica pueden presentar una reacción por AINE. Una vez que ello ocurre, la reacción a AINE puede persistir a lo largo de la vida, por lo que conviene tener siempre en cuenta

los consejos de evitación de AINE y sus alternativas terapéuticas (v. tablas 4 y 5).

■ BIBLIOGRAFÍA

- BARRANCO, P., J. QUIRALTE, e I. BOBOLEA. «Enfermedad respiratoria exacerbada por aspirina y otros antiinflamatorios no esteroideos». En S. Quirce y J. Quiralte, eds. *Las bases alérgicas del asma*. Barcelona: MRA ediciones, 2009, 123-137.
- CIMBOLLEK, S., M. R. ÁVILA-CASTELLANO, M. LABELLA, K. BAYNOVA, T. ARAMBURU, y J. QUIRALTE. «Recall urticaria: Aspirin also induces it». *J Investig Allergol Clin Immunol*, 28 (2018): 131-132.
- MEDICINATV. La intolerancia o alergia al ácido acetilsalicílico. <https://www.medicinatv.com/videoteca/la-intolerancia-o-alergia-al-acido-acetilsalicilico>. (Fecha de consulta: 22 de agosto de 2020.)
- QUIRALTE, J. «Alergia a la aspirina y otros antiinflamatorios». En J. M. Zubeldia, M.ª L. Baeza, I. Jáuregui y C. J. Senent, eds. *Libro de las enfermedades alérgicas de la Fundación BBVA*. Bilbao: Fundación BBVA, 2012, 297-302.
- SENBA, S., T. TSUJI, R. KIKUCHI, Y. IWAI, J. KAWAGOE, H. NAKAMURA, y K. AOSHIBA. «Oral mite anaphylaxis after ingestion of Korean pancake». *Respir Med Case Rep*, 30 (2020): 101026.
- TORRES, M.J., E. BARRIONUEVO, M. KOWALSKI, y M. BLANCA. «Hypersensitivity reactions to nonsteroidal anti-inflammatory drugs». *Immunol Allergy Clin North Am*, 34 (2014): 507-524.

CAPÍTULO 31 La alergia a otros medicamentos

Dra. Eva Marchán Martín

Médico especialista en Alergología. Servicio de Alergología del Hospital Virgen del Valle, Toledo

Dra. Isabel Sánchez Matas

Médico especialista en Alergología. Servicio de Alergología del Hospital Virgen del Valle, Toledo

Dra. María del Mar Jiménez Lara

Médico especialista en Alergología. Servicio de Alergología del Hospital Virgen del Valle, Toledo

RESUMEN

- Cualquier medicamento puede provocar una reacción alérgica. Por ello, es muy importante que, en caso de aparecer una reacción con un fármaco, se apunte el nombre del medicamento y los síntomas presentados para, posteriormente, poder informar al alergólogo.
- Las reacciones a medicamentos están causadas, generalmente, por el principio activo, siendo muy poco frecuente que los responsables sean los excipientes presentes en dicho medicamento.
- La insulina puede producir reacciones locales que, en su mayoría, no limitan el tratamiento. Si existiera una reacción sistémica, se podría realizar un estudio con pruebas cutáneas y pruebas de exposición controlada.
- Los medios de contraste radiológico pueden producir reacciones de hipersensibilidad. En caso de sufrirla, es importante realizar un estudio alergológico y poder elegir el más adecuado para el paciente.
- Los antihipertensivos del grupo de los IECA pueden producir angioedema, que generalmente es de localización facial, aunque en algunos casos puede originar cuadros graves. Es importante sospecharlo ante un paciente con episodios de angioedema en tratamiento con estos fármacos en quien se han descartado otras posibles causas del mismo.
- Los fármacos anticonvulsivantes pueden ser responsables de reacciones cutáneas muy graves cuyo diagnóstico a veces es complejo.
- Se debe sospechar una alergia a corticoides cuando se produce un empeoramiento de la enfermedad de base o se presentan reacciones sugerentes de alergia.
- En los casos de alergia a los antineoplásicos, en el supuesto de que el paciente tuviera una reacción grave y necesitara esa medicación, se podría optar por un protocolo de desensibilización.
- Las reacciones de hipersensibilidad más frecuentes producidas por las heparinas son reacciones no inmediatas.

■ ADEMÁS DE LOS ANTIBIÓTICOS Y ANTIINFLAMATORIOS ¿HAY OTROS MEDICAMENTOS QUE PUEDAN PRODUCIR ALERGIA?

Aunque los antibióticos y los antiinflamatorios son los fármacos que producen alergia con más frecuencia, cualquier otro medicamento puede originar reacciones alérgicas. No es posible determinar el tipo de fármaco causante de una reacción únicamente por los síntomas que ha provocado. Por ello, es muy importante que, en caso de presentar una reacción sospechosa de alergia a un fármaco, se anote el nombre del mismo así como los síntomas que se han presentado, para que posteriormente el alergólogo pueda decidir el tipo de estudio a realizar y las recomendaciones que se le deben dar al paciente en cada caso.

En este capítulo hablaremos de aquellos fármacos que pueden tener mayor interés bien por su amplio uso, por su importancia en el tratamiento de determinadas patologías (p. ej., las neoplasias) o por la gravedad de las reacciones que producen.

■ ¿PUEDEN SER LOS EXCIPIENTES O ADITIVOS RESPONSABLES DE LAS REACCIONES ALÉRGICAS A MEDICAMENTOS?

Los excipientes son los componentes del medicamento diferentes del principio activo. Cuando aparece una reacción alérgica a un fármaco, lo más frecuente es que el principio activo sea el responsable, siendo excepcional la implicación del excipiente.

Los colorantes se han relacionado con casos de broncoespasmo, urticaria, angioedema, fotodermatitis o anafilaxia. Entre ellos, uno de los implicados con mayor frecuencia es la tartrazina.

Algunos conservantes, como los parabenos, pueden ocasionar dermatitis alérgica de contacto. También la produce el tiomersal, conocido por su presencia en vacunas y en algunos colirios, soluciones antisépticas y nebulizadores nasales.

Entre las sustancias empleadas como conservantes/antioxidantes, se encuentran los sulfitos, con los que se han descrito casos de asma bronquial, dermatitis de contacto, urticaria, anafilaxia y síntomas digestivos como dolor abdominal y diarrea. El diagnóstico en estos casos se basa principalmente en la historia clínica y las pruebas de provocación.

Otros excipientes implicados en las reacciones a fármacos que los contenían son la carboximetilcelulosa, la gelatina, el polisorbato y el polietilenglicol.

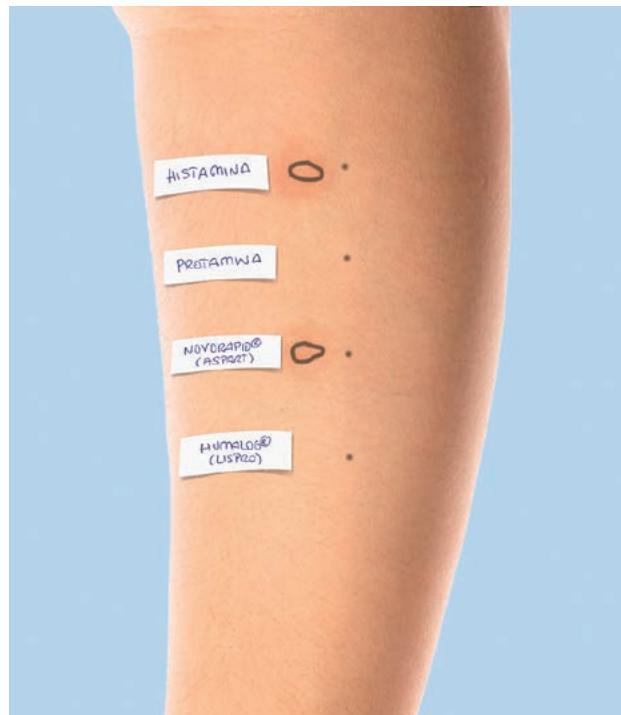


Figura 1. Pruebas cutáneas intraepidérmicas positivas a insulina aspart y negativas a insulina lispro

■ ¿EN QUÉ CONSISTE LA ALERGIA A LA INSULINA?

La insulina es un fármaco que se utiliza para el tratamiento de la diabetes.

La alergia a la insulina es mucho menos frecuente que hace unas décadas. En la actualidad, en torno al 1 % de los pacientes tratados con insulina desarrolla una reacción alérgica. Esto es debido a que solo se usan insulinas humanas y análogos de la insulina, obtenidas por biotecnología que son mucho menos inmunogénicas que las de origen bovino y porcino que se utilizaban inicialmente. Estas insulinas modificadas se caracterizan por la inversión o sustitución de algún aminoácido de su molécula.

Existen diferentes tipos de insulina humana modificada según su mecanismo de acción rápido (lyspro y aspart) o lento (glargina). Además, con el fin de prolongar su acción y retrasar su absorción, a la insulina se le puede añadir protamina o zinc, que también podrían ser, responsables de estas reacciones, aunque con menos frecuencia (figura 1).

Las reacciones alérgicas a la insulina se han clasificado en tipo I, mediadas por IgE, incluyendo reacciones locales y generalizadas; tipo III, mediadas por inmunocomplejos y tipo IV o retardadas, mediadas por linfocitos.

Las reacciones locales en el lugar de la inyección son las más frecuentes. Su aparición puede ser inmediata o tras unos minutos. Se caracteriza por lesiones rojizas con picor en la zona de pinchazo que en general son leves y mejoran en los primeros meses de tratamiento. Puede haber una reacción local con una respuesta intermedia, palpable, dolorosa, que comienza a las 4-8 horas de la inyección y persiste 1-3 días con un pico a las 12 horas. Y por último, se puede tener una respuesta tardía, de inicio a las 12 horas y pico a las 24-48 horas. Estas últimas reacciones se han relacionado más con el zinc, las resinas epoxi o los acrilatos contenidos en la bomba de infusión.

La insulina también puede provocar reacciones generalizadas que incluyen: urticaria, angioedema, broncoespasmo, anafilaxia, enfermedad del suero o vasculitis leucocitoclástica.

■ ¿CÓMO SE DIAGNOSTICA LA ALERGIA A LA INSULINA Y CUÁL ES SU TRATAMIENTO?

La realización de pruebas cutáneas (intraepidérmicas e intradérmicas) constituye actualmente una herramienta útil. Son positivas en aproximadamente el 40 % de los pacientes que se estudian por sospecha de alergia a la insulina. Deben realizarse a diferentes insulinas y a sus componentes para así, dependiendo de los resultados, poder elegir una alternativa para tratar al enfermo. También la determinación de IgE específica a estas insulinas es útil sobre todo en pacientes con reacciones sistémicas.

Las reacciones locales se pueden tratar. Podemos cambiar el lugar de la inyección o la pauta de administración o incluso añadir un antihistamínico al tratamiento del paciente.

En el caso de las reacciones generalizadas, debemos suspender el uso de esa insulina y sustituir por otra que haya tenido un resultado negativo en prueba cutánea y en la prueba de exposición controlada a la misma.

Si no hay alternativa y todas las pruebas son positivas, se podría realizar un protocolo de desensibilización para lograr que el enfermo tolere la insulina necesaria para tratar su diabetes.

■ ¿QUÉ SON LOS MEDIOS DE CONTRASTE RADIOLÓGICO?

Los medios de contraste son sustancias que intensifican las imágenes obtenidas mediante técnicas como la radiografía convencional, la tomografía computarizada, la resonancia o la ecografía. Los que



Un 0,05-0,1 % de los pacientes sometidos a estudios radiológicos con medios de contraste sufren reacciones alérgicas.

se utilizan en radiología (MCR) son compuestos orgánicos yodados.

La prevalencia de las reacciones alérgicas a MCR se sitúa entre un 0,05-0,1 % de los pacientes sometidos a estudios radiológicos con MCR.

■ ¿PRODUCEN REACCIONES ALÉRGICAS LOS MCR?

Los MCR producen reacciones adversas que pueden clasificarse en tres grupos: 1) reacciones de hipersensibilidad, que pueden ser o no alérgicas, 2) reacciones tóxicas y 3) reacciones no relacionadas con la exposición al mismo. Las reacciones de hipersensibilidad pueden ser inmediatas (las que aparecen dentro de la primera hora tras la administración) o no inmediatas o tardías (las que aparecen después de la primera hora).

■ ¿QUÉ SÍNTOMAS Y QUÉ PERSONAS TIENEN MÁS RIESGO DE SUFRIR UNA REACCIÓN ALÉRGICA A LOS MEDIOS DE CONTRASTE?

Los síntomas más comunes de las reacciones inmediatas son eritema y urticaria con o sin angioedema, apareciendo en más del 70 % de los pacientes que sufrieron reacciones. Otros síntomas más graves son los respiratorios, digestivos o cardiovasculares.

Las reacciones no inmediatas más comunes son las erupciones maculopapulares (30-90 %), seguidas de la urticaria retardada.

Las manifestaciones clínicas como calor, enrojecimiento facial, mareo y náuseas pueden aparecer inmediatamente después de la administración del contraste. Generalmente se resuelven espontáneamente y no son sugerentes de reacciones alérgicas.

El factor de riesgo más importante es el haber sufrido una reacción previa. Existen otros factores de riesgo para las reacciones inmediatas tales como la existencia de pluripatología, el uso concomitante de otros fármacos (betabloqueantes), la administración rápida del fármaco, antecedente de mastocitosis, coexistencia de enfermedades autoinmunes o de infecciones víricas.

La alergia a moluscos, crustáceos, pescados y otras fuentes de yodo, no es un factor de riesgo para el desarrollo de una reacción de hipersensibilidad al MCR.

■ ¿CÓMO SE DIAGNOSTICAN Y CUÁL ES EL MANEJO POSTERIOR DE ESTAS REACCIONES?

Para el diagnóstico de las reacciones tanto inmediatas como no inmediatas se deben realizar pruebas cutáneas, con lectura inmediata (15 minutos) y tardía (24-48 horas). Es aconsejable realizar pruebas con varios contrastes, debido a la existencia de una reactividad cruzada entre ellos.

En ocasiones, hay que valorar la prueba de exposición controlada para confirmar o descartar reacciones con un MCR o para buscar MCR alternativos al que produjo la reacción.

Los tratamientos previos a la administración del MCR con antihistamínicos y corticoides son más útiles en las reacciones anafilactoides.

Para elegir el MCR que posteriormente puede ser administrado se tendrán en cuenta los resultados de las pruebas cutáneas realizadas, el MCR que indujo la reacción (si se conoce), la gravedad de esta, la disponibilidad de otros MCR alternativos y la información disponible sobre la potencial reactividad cruzada entre los distintos MCR.

■ ¿QUÉ OTROS MEDIOS DE CONTRASTE EXISTEN?

Los medios de contraste con bario se utilizan para visualizar áreas del tracto digestivo. La mayoría de las reacciones son leves y no alérgicas e incluyen diarrea, estreñimiento, náuseas u vómitos.

El gadolinio es el medio de contraste más usado en resonancia magnética y la frecuencia de reacciones es menor que con los medios de contraste iónicos. Los fac-



Figura 2. Angioedema lingual por IECA

tores de riesgo para presentar una reacción a gadolinio y los síntomas clínicos son similares a los descritos.

■ ¿QUÉ TIPO DE REACCIONES PRODUCEN LOS ANTIHIPERTENSIVOS?

Existen diferentes grupos de fármacos empleados como antihipertensivos, entre los que destacan por su mayor frecuencia de uso los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA), los antagonistas de los receptores de la angiotensina II (ARA-II), los betabloqueantes, los calcioantagonistas y los diuréticos tiazídicos.

Los IECA se han relacionado con la aparición de episodios de angioedema (figura 2). Estos episodios pueden ocurrir con independencia del tiempo que lleven con el tratamiento, aparecen de forma errática y tienen una localización predominantemente facial, aunque se han descrito casos graves de obstrucción de la vía aérea superior. Se han descrito algunos factores de riesgo para padecer angioedema por IECA, como ser mujer, mayor de 65 años o de raza afroamericana. Por otro lado, los IECA también pueden producir tos seca y persistente. Tanto la tos como el angioedema desaparecen progresivamente al suspender el fármaco. El angioedema producido por ARA-II es menos frecuente.

Los betabloqueantes pueden producir exacerbaciones en pacientes asmáticos, siendo menor el riesgo con los denominados cardioselectivos. También se debe tener precaución en caso de anafilaxia ya que pueden disminuir la respuesta a adrenalina.

Los antagonistas del calcio se han relacionado, entre otros, con cuadros de prurito, edema, fotosensibilidad. Dentro de los fármacos de este grupo, las reacciones con amlodipino son menos frecuentes que con diltiazem.



Figura 3. A) Síndrome de Stevens-Johnson por fenitoína. B) Necrólisis epidérmica tóxica por carbamazepina

Por último, una de las reacciones más conocidas relacionadas con los diuréticos es la fotosensibilidad asociada a tiazidas.

■ ¿CÓMO SE MANIFIESTA LA ALERGIA A LOS FÁRMACOS ANTICONVULSIVANTES?

Los anticonvulsivantes son un grupo de fármacos utilizados para diversas enfermedades: epilepsia, ansiedad, dolores neuropáticos, trastornos bipolares, etc.

Los más usados son: fenitoína, carbamazepina, fenobarbital y oxcarbazepina pero también pertenecen a este grupo, el ácido valproico, la lamotrigina, etosuximida, la gabapentina, el levetiracetam, clonazepam, etc.

La incidencia de reacción por estos fármacos se eleva en algunos estudios hasta el 12 %. Son los fármacos más frecuentemente asociados a reacciones cutáneas graves que suelen presentarse entre la segunda y tercera semana desde el inicio del tratamiento. Pueden manifestarse como exantemas leves o como reacciones muy graves con afectación cutánea importante y en otros órganos, como es el síndrome de Stevens-Johnson, la necrólisis epidérmica tóxica y el síndrome de hipersensibilidad por anticonvulsivantes (figura 3).

El síndrome de hipersensibilidad por anticonvulsivantes es una reacción medicamentosa grave, potencialmente mortal, caracterizada por exantema, fiebre, adenopatías y afectación multiorgánica. Es frecuente la aparición de lesiones en mucosas (a nivel bucal, conjuntivitis, faringitis...) y la afectación hepática, que puede ser muy importante y evolucionar a una hepatitis fulminante, con una mortalidad de entre un 10 y un 20 %.

■ ¿ES IMPORTANTE DIAGNOSTICAR ESTAS REACCIONES GRAVES CUANTO ANTES?

Efectivamente, el diagnóstico precoz y la retirada del fármaco implicado es lo que nos lleva a un mejor pronóstico, aunque a veces algunos síntomas pueden durar meses. Se ha visto que existe un riesgo mayor de que familiares de pacientes que han sufrido este síndrome puedan desarrollar el mismo tipo de reacciones al usar estos fármacos.

Estos cuadros se diagnostican a través de la clínica y a veces pueden confirmarse únicamente por datos en la biopsia cutánea y en pruebas epicutáneas (de parche), pero en reacciones cutáneas graves no está indicada en ningún caso la prueba de exposición al fármaco implicado.

Tras suspender el fármaco y pautar tratamiento con corticoides como primera opción, debe también prohibirse el uso de medicamentos relacionados estructuralmente, como la primidona, fenobarbital, oxcarbazepina, amitriptilina, etc., y recomendar medicación alternativa con otras familias o con fármacos algo más seguros por su diferencia en la estructura química, como son: pregabalina, vigabatrina, topiramato, levetiracetam, etc.

■ ¿QUÉ SON LOS CORTICOIDES Y QUÉ TIPO DE REACCIONES ALÉRGICAS PUEDEN PRODUCIR?

Los corticoides son hormonas esteroideas producidas en la corteza suprarrenal. Pueden producir reacciones alérgicas, pero son poco frecuentes, si tenemos en cuenta su amplio uso en la práctica clínica.



La vitamina B1 es la más alergénica, se asocia a reacciones generalizadas tras su administración intravenosa, siendo la vía oral generalmente mejor tolerada.

Un efecto secundario debido a la administración de corticoides es la aparición de eritema facial.

La vía de administración intravenosa o intraarticular es la que induce con más frecuencia reacciones adversas y los fármacos implicados son la metilprednisolona y la hidrocortisona.

La sensibilización a los corticoides por vía tópica es la más conocida, y generalmente, se demuestra un mecanismo de hipersensibilidad retardada.

Se debe sospechar de una alergia a corticoides cuando hay un empeoramiento de la enfermedad de base o se presenten reacciones sugerentes de este mecanismo..

Pueden presentarse reacciones inmediatas (anafilaxia, urticaria, angioedema) o reacciones retardadas, donde la clínica más frecuente es la cutánea (eritema, angioedema, reacciones exantemáticas o eccemas).

En algunos casos, las reacciones alérgicas atribuidas al fármaco se deben a los excipientes que contiene el preparado farmacológico.

En el diagnóstico de las reacciones inmediatas, se utilizan pruebas cutáneas y de exposición controlada para comprobar la tolerancia de otros corticoides, mientras que en reacciones retardadas la utilización de pruebas epicutáneas o del parche puede ser útil.

■ ¿PUEDEN PRODUCIR REACCIONES LOS COLIRIOS?

Existen múltiples sustancias que se emplean a nivel oftalmológico, entre las que se encuentran antibióticos,

betabloqueantes, midriáticos, mióticos, antihistamínicos, corticoides, anestésicos locales, AINE y las soluciones empleadas en el cuidado de las lentes de contacto.

Las reacciones adversas producidas por productos oftalmológicos pueden ser debidas a los principios activos o sus excipientes.

La piel periorbitaria, por sus características, es una zona susceptible a la sensibilización alérgica de contacto. Es frecuente que las pruebas epicutáneas con colirios sean negativas, aun existiendo una historia sugerente.

A pesar de usarse con frecuencia en oftalmología, las reacciones alérgicas a colirios midriáticos son poco frecuentes. Entre ellos, la fenilefrina es uno de los causantes más frecuentes.

Los betabloqueantes se han relacionado con casos de dermatitis de contacto y también con la aparición de broncoespasmo tras su administración.

■ ¿PUEDEN DAR ALERGIA LAS VITAMINAS?

A pesar de estar presentes en medicamentos, cosméticos e incluso en alimentos, las reacciones alérgicas a vitaminas son muy poco frecuentes. Se han descrito reacciones con vitamina B1, B2, B6, B12, vitamina D, vitamina K y ácido fólico, tanto inmediatas en forma de urticaria, angioedema o anafilaxia, como dermatitis de contacto.

La vitamina B1 es la más alergénica; se asocia a reacciones generalizadas tras su administración intravenosa, siendo la vía oral generalmente mejor tolerada. Las vitaminas B2 y B12 se han relacionado con cuadros de anafilaxia.

Respecto a la vitamina D, por ejemplo el calcipotriol, que se emplea en el tratamiento de la psoriasis, se ha relacionado con la aparición de dermatitis alérgica de contacto.

Se han descrito reacciones anafilactoides tras la administración intravenosa de vitamina K. También se ha relacionado a esta vitamina con casos de dermatitis alérgica de contacto.

La alergia al ácido fólico es poco frecuente.

■ ¿EN QUÉ CONSISTE LA HIPERSENSIBILIDAD A LOS ANTINEOPLÁSICOS Y CÓMO SE DIAGNOSTICA?

Los fármacos antineoplásicos actúan suprimiendo la proliferación de diferentes tumores por lo que su uso en la actualidad se ha incrementado y de la misma manera las reacciones alérgicas a ellos.



Material utilizado en desensibilización subcutánea a antineoplásicos (izquierda) e intravenosa (derecha).

La aparición de nuevos fármacos y cada vez más selectivos de cada tumor, hace que la lista de estos medicamentos sea muy amplia.

Las reacciones de hipersensibilidad a los antineoplásicos se definen como aquellas reacciones que no se pueden predecir y que no pueden ser explicadas ni por su mecanismo farmacológico, ni por su perfil de toxicidad. Son poco frecuentes y generalmente, se asocian con ciertos quimioterápicos: platino, taxanos, epipodofilotoxinas, asparraginasa, procarbacin y anticuerpos monoclonales. Los síntomas pueden aparecer muy rápidamente tras la administración del fármaco o tardar días. Su clínica varía desde reacciones cutáneas leves (eritema, urticaria, angioedema) a reacciones graves con compromiso vital, con síntomas respiratorios y cardiovasculares e incluso la muerte.

El mecanismo por el cual se producen es muy variado: reacciones IgE mediadas, liberación inespecífica de mediadores por los mastocitos y los basófilos, activación del complemento, liberación de citoquinas y, menos frecuentemente, mecanismos de hipersensibilidad de tipo II, III y IV.

Este tipo de reacciones, hoy en día cada vez más frecuentes por el aumento del uso de estos fármacos, plantean un reto muy importante, tanto a nivel diagnóstico como terapéutico, ya que son pacientes complejos con múltiples patologías asociadas y que siguen varios tratamientos con diversos fármacos a la vez. Por lo que es muy importante no solo valorar la gravedad de la reacción sino también conocer a fondo el quimioterápico implicado y su mecanismo de acción.

■ ¿QUÉ OPCIONES DE TRATAMIENTO HAY EN CADA CASO TRAS UNA REACCIÓN A LOS ANTINEOPLÁSICOS?

Los platino son ampliamente utilizados en el tratamiento de tumores de ovario, pulmón y tumores neurológicos. El riesgo de padecer una reacción aumenta conforme crece el número de ciclos de tratamiento administrado y el intervalo de tiempo entre ellos.

La mayor parte de las reacciones causadas son IgE mediadas y cursan con: prurito, urticaria, angioedema, broncoespasmo, hipotensión, etc. Pero además pueden producir reacciones infusoriales que aparecen generalmente entre minutos y horas después de la administración y cursan con: escalofríos, fiebre, dolor abdominal, diarrea y opresión torácica, entre otros. Este tipo de reacciones no requieren la supresión del fármaco y se controlan con premedicación y disminución de la velocidad de perfusión del medicamento.

Para su diagnóstico, se realizan pruebas cutáneas que tienen una alta sensibilidad y un valor predictivo negativo, de tal manera que si un paciente tiene una prueba cutánea positiva, no se debería administrar el fármaco y solo se debería reintroducir bajo supervisión de un alergólogo y mediante un protocolo de desensibilización.

Los taxanos, usados en carcinomas de ovario, mama, pulmón y próstata, entre otros, producen con más frecuencia reacciones inmediatas y aparecen durante el primer o segundo ciclo, con síntomas de urticaria, angioedema, eritema, hipotensión, opresión

torácica, dolor abdominal y fiebre, llegando a ser mortales en ocasiones. No se conoce bien el mecanismo por el que produce la reacción.

Las pruebas cutáneas son en su mayor parte negativas, por lo que, en estos casos, si la reacción es leve, se puede optar por intentar probar otro taxano (con vigilancia y premedicando al paciente). En la actualidad existe en el mercado un taxano (nab-paclitaxel) que no tiene disolventes (cremophor) ni excipientes (polisorbato 80), motivo por el que es mejor tolerado. Si, por el contrario, la reacción es grave, se debería pasar a un protocolo de desensibilización, que en general es bien tolerado en estos casos.

■ ¿LOS ANTICUERPOS MONOCLONALES SON TODOS ANTINEOPLÁSICOS?

No, los anticuerpos monoclonales son inmunoglobulinas que combinan en muchos casos una parte humana y otra de origen murino. Actúan en el sistema inmunitario modulando la inflamación y la proliferación celular. Se usan en el tratamiento de diferentes enfermedades y son muy específicas para cada una de ellas (artritis reumatoide, asma, urticaria, linfoma no Hodgkin, carcinoma gástrico...).

En concreto, algunos de los antineoplásicos que se usan como tratamiento de tumores pueden producir reacciones adversas (fiebre, astenia, mialgias, acné, trombosis, insuficiencia cardíaca...) o bien reacciones de hipersensibilidad, que se distinguen en: infusionales (inmediatas o tardías) y reacciones en el punto de la inyección, que suelen aparecer a las 24-72 horas tras administrar el fármaco de manera subcutánea.

En muchos casos, el diagnóstico se puede establecer mediante pruebas cutáneas con el fármaco implicado.

La necesidad de su uso conllevaría, muy probablemente, reintroducirlo en desensibilización, como se ha visto en otros fármacos.

■ ¿PUEDEN PRODUCIR ALERGIA LAS HEPARINAS?

Las heparinas son fármacos anticoagulantes, usados en el tratamiento de las enfermedades tromboembólicas. Este grupo incluye un gran espectro de agentes como heparinas no fraccionadas (heparina cárboxica y

sódica), heparinas de bajo peso molecular (dalteparina sódica, nadroparina cárboxica, certoparina, tinzaparina, enoxaparina, reviparina), heparinas sintéticas y pentasacáridos sintéticos.

La incidencia de las reacciones por hipersensibilidad es baja, si se tiene en cuenta el amplio uso de las heparinas de bajo peso molecular en la práctica clínica.

Los efectos adversos más frecuentes son trastornos hemorrágicos. Dentro de las reacciones por hipersensibilidad, las más frecuentes son las reacciones no inmediatas, que incluyen pequeñas lesiones eritematosas y prurito en la zona de la inyección, exantema maculopapular y lesiones eccematosas generalizadas. Son más frecuentes en mujeres, personas obesas y en tratamientos prolongados o repetidos.

El diagnóstico se basa en una historia clínica adecuada y la realización de pruebas cutáneas. La prueba de exposición controlada es necesaria, a pesar de la negatividad de las pruebas cutáneas.

En caso de sospecha de una reacción por hipersensibilidad, se debe suspender el tratamiento, y buscar medicación alternativa, como anticoagulación oral o el empleo de otras heparinas con las que no se detecte sensibilización.

■ BIBLIOGRAFÍA

- DÁVILA GONZÁLEZ, I. J., I. JÁUREGUI PRESA, J. M. OLAGUIBEL RIVERA, y J. M. ZUBELDIA ORTUÑO. *Tratado de Alergología*. 2.^a ed. Madrid: Ergon, 2015.
- KNOWLES, S. R., N. DEWHURST, y N. H. SHEAR. «Anticonvulsant hypersensitivity syndrome: an update». *Expert Opin Drug Saf*, 11 (2012): 767-778.
- MARTÍN BECERRIL-ÁNGELES, M., C. MOCTEZUMA-TREJO, y F. ESPINOSA-LARRAÑAGA. «Reacciones de hipersensibilidad a la insulina». *Rev Alerg Mex*, 59 (2012): 25-30.
- PÉREZ PIMENTO, A. J. *Fundamentos de Alergia e Inmunología Clínica*. Madrid: McGraw-Hill/Interamericana de España, 2020.
- ROSADO INGELMO, A., I. DOÑA DÍAZ, R. CABANAS MORENO, M. C. MOYA QUESADA, C. GARCÍA-AVILÉS, I. GARCÍA NÚÑEZ, et al. «Clinical practice guidelines for diagnosis and management of hypersensitivity reactions to contrast media». *J Investig Allergol Clin Immunol*, 26 (2016): 144-155.
- TORNERO MOLINA, P. «Alergia a otros medicamentos». En J. M. Zubeldia, I. Jáuregui, M.ª L. Baeza y C. J. Senent, eds. *Libro de las enfermedades alérgicas de la Fundación BBVA*. Bilbao: Fundación BBVA, 2012, 303-309.
- ULLOA-LEVIT, S. «Manejo clínico de la alergia a heparinas y derivados». http://www.alergoaragon.org/2016/02_01.pdf.

CAPÍTULO 32 La alergia en el quirófano

Dra. Pilar Tornero Molina

Médico especialista en Alergología. Médico adjunto del Servicio de Alergología del Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid

RESUMEN

- Las reacciones alérgicas perioperatorias aparecen con una incidencia de 1 por cada 10.000 actos anestésicos. Aunque en su mayor parte son leves, las reacciones graves tienen una importante morbimortalidad, por lo que constituyen un problema de primera línea para anestesiólogos y alergólogos.
- Los relajantes musculares, los antibióticos y los antiinflamatorios son las causas más frecuentes de estas reacciones. El látex, que fue en años anteriores uno de los principales desencadenantes de estos cuadros, sobre todo en niños, en la actualidad presenta una menor incidencia como consecuencia de las medidas preventivas que se han instaurado y que consisten en el uso cada vez más extendido de materiales libres de látex y guantes de látex sin polvo.
- La relación entre el alergólogo y el anestesiólogo es esencial para el correcto diagnóstico y enfoque posterior de los pacientes con reacciones perioperatorias, ya que de este último va a depender, en la mayoría de los casos, la completa información sobre la reacción que ha sufrido el enfermo y con él se va a decidir la actitud terapéutica a seguir.
- Antes de un acto quirúrgico, solo deben ser estudiados en un Servicio de Alergología aquellos pacientes con sospecha de alergia al látex y aquellos que han sufrido reacciones durante una anestesia general previa o con alguno de los fármacos o sustancias que pueden ser usados durante el acto quirúrgico.

■ ¿A QUÉ SE LE LLAMA REACCIÓN ALÉRGICA PERIOPERATORIA?

Las reacciones alérgicas perioperatorias incluyen todas aquellas reacciones alérgicas que ocurren mientras el paciente se encuentra en el quirófano o en el área de reanimación. Las causas de estos cuadros no solo incluyen los anestésicos generales sino cualquier otro fármaco que se haya podido utilizar como antibióticos, antiinflamatorios, anestésicos locales o sustancias como látex, antisépticos, contrastes yodados, colorantes, etc. Así por ejemplo, en la zona de reanima-

ción, que es donde se producen hasta el 28 % de estas reacciones, los responsables suelen ser los analgésicos.

El 90 % de las reacciones alérgicas que ocurren durante el acto anestésico aparecen pocos minutos (10-15 minutos) después del inicio de la administración de la anestesia, en la fase que se llama de inducción y están principalmente relacionadas con fármacos administrados por vía intravenosa. Sin embargo, cuando los síntomas se producen más tarde (30-60 minutos) son debidos principalmente a agentes administrados por otras vías, como la cutánea, la mucosa o la uretral, ya que se absorben mucho más lentamente



Las reacciones alérgicas perioperatorias incluyen todas aquellas reacciones alérgicas que ocurren durante la estancia del paciente en el quirófano y mientras se encuentra en el área de reanimación.

y es el caso de lo que suele ocurrir con el látex de los guantes o sondas, los antisépticos como la clorhexidina o los colorantes.

Un hecho muy importante a tener en cuenta en estas reacciones es que, hasta los años setenta se consideraba que la mayoría no estaban producidas por un mecanismo inmunológico y por tanto no eran verdaderas reacciones alérgicas. En cambio actualmente se ha comprobado que hasta el 70 % de ellas son auténticos cuadros alérgicos mediados por IgE, y que cuando estas reacciones son producidas por este mecanismo inmunológico, son más graves y duraderas, responden peor al tratamiento, y se acompañan con mayor frecuencia de síntomas cardiovasculares (78 %), respiratorios (40 %) o de parada cardíaca. Además alguno de estos síntomas puede aparecer de forma aislada y ser la única manifestación clínica de la reacción, ya que solo en el 60-70 % de los casos se acompañan de síntomas cutáneos. Las reacciones no inmunológicas son generalmente leves o moderadas, presentan en el 90 % manifestaciones cutáneas y solo el 10-20 % cursan con afectación importante de otros órganos.

■ ¿SON FRECUENTES LAS REACCIONES ALÉRGICAS A LA ANESTESIA? ¿SON MUY GRAVES?

La incidencia de reacciones perioperatorias durante la anestesia varía, según los distintos países, entre el

1/5.000 y 1/20.000 actos anestésicos, sin embargo, su frecuencia está subestimada y su verdadera incidencia podría ser cercana al 1/2.000. A pesar de que alrededor del 48 % son reacciones leves que sólo afectan la piel, las reacciones graves se asocian con una alta mortalidad (3-9 %) y el 2 % de los pacientes que sobreviven lo hacen con importantes daños cerebrales. La mayor morbi-mortalidad de los cuadros de anafilaxia asociados al acto anestésico (1,4-6 %), en comparación con las anafilaxias ocurridas en otras circunstancias (0,7-2 %), se atribuye, al menos parcialmente, a la dificultad para detectar el inicio de las reacciones de forma precoz, a la utilización de fármacos intravenosos, al stress asociado a la cirugía, a que el paciente tenga una enfermedad cardíaca o pulmonar, así como al tratamiento que puedan estar realizando estos enfermos para control de la tensión arterial o problemas cardiológicos. Por ello es muy importante que el anestesiólogo identifique, en la consulta preanestésica, a cualquier enfermo que pudiera ser susceptible de tener una reacción alérgica durante la anestesia y le envíe a un Servicio de Alergología para ser estudiado.

■ ¿QUÉ FÁRMACOS SE UTILIZAN DURANTE LA ANESTESIA Y CUÁLES SON LOS QUE PRODUCEN REACCIONES CON MÁS FRECUENCIA?

La anestesia se utiliza para proteger al paciente del acto quirúrgico. La combinación de fármacos que se emplean, busca crear un estado que incluya perdida de conciencia/amnesia (hipnóticos: tiopental, propofol, etomidato, ketamina y gases halogenados), analgesia (analgésicos opiáceos: fentanilo, remifentanilo, alfentanilo, meperidina y rara vez morfina) e inmovilidad (relajantes musculares: atracurio, cisatracurio, rocuronio y succinilcolina) (tabla 1).

La anestesia consta de tres fases:

1. Inducción: donde se administran hipnóticos, opiáceos y relajantes musculares.
2. Mantenimiento: se usan opiáceos, gases halogenados, hipnóticos y relajantes musculares.
3. Recuperación: se utilizan fármacos que revierten los efectos de los relajantes musculares como el sugammadex y neostigmina.

Los fármacos más frecuentemente implicados en estas reacciones varían según los distintos países y grupos de población. En Francia, Noruega e Inglaterra la causa más frecuente de las reacciones la constituyen los relajantes musculares (50-70 %), al parecer debido

Tabla 1. Medicamentos utilizados en la anestesia

Anestésicos generales	Analgésicos opiáceos	Anticolinérgicos
1) Hipnóticos A. Barbitúricos: Tiopental B. No barbitúricos Etomidato Ketamina Propofol	Fentanilo, Remifentanilo, Alfentanilo Morfina Meperidina	Atropina
2) Óxido nitroso	Relajantes musculares	Revertidores
3) Gases halogenados Sevoflurano Isoflurano	1) No despolarizantes Atracurio Cisatracurio Rocuronio Vecuronio 2) Despolarizantes Succinilcolina	Neostigmina Sugammadex
		Otros
		1) Benzodiacepinas Midazolam Diazepam

al uso frecuente en estas naciones de folcodina, un jarabe para la tos, que favorecería el hacerse alérgico a estos medicamentos. En cambio, en EE. UU. y España los antibióticos son los responsables del 50 % de estos cuadros y dentro de ellos, los del grupo de la penicilina son los más habituales. El látex es el segundo agente en importancia en la mayoría de los países (14-20 %) y la primera causa en la población infantil, aunque su incidencia ha disminuido en la actualidad debido al uso cada vez más extendido de materiales sin látex y guantes de látex sin polvo. El tercer grupo a tener en cuenta son los antiinflamatorios, que producen aproximadamente el 15 % de estas reacciones, siendo el más frecuentemente implicado el metamizol. Si bien el resto de sustancias tiene una incidencia muy baja, en la actualidad se está observando un aumento importante de reacciones por clorhexidina, sobre todo en Escandinavia e Inglaterra (9 %), y colorantes (azul de metileno, patente azul) utilizados en pacientes con cáncer para detectar el ganglio centinela. Sin embargo, los anestésicos locales producen muy rara vez reacciones alérgicas inmediatas y no se ha descrito ningún caso con los gases halogenados.

■ ¿CÓMO SE PUEDE SABER SI SE HA PRODUCIDO UNA REACCIÓN DURANTE LA ANESTESIA?

Es muy poco probable que el paciente pueda darse cuenta de que ha tenido una reacción durante la anestesia general, porque lo más habitual es que la reacción aparezca mientras está dormido. Por ello es muy importante que, si esto sucede, el anestesiólogo le exponga claramente lo que ha pasado y le emita un informe, lo más detallado posible, que incluya los fármacos administrados, los síntomas que ha tenido, la gravedad del

proceso y el tratamiento que ha necesitado para controlar la reacción.

En ocasiones estas reacciones son difíciles de diagnosticar porque al enfermo se le han administrado múltiples sustancias en un corto espacio de tiempo, algunos de los síntomas típicos de las reacciones alérgicas se pueden confundir con síntomas propios de la cirugía o de la anestesia, el enfermo está dormido y no puede quejarse de picor, ni dificultad para respirar o malestar y, además, está tapado por paños estériles que impiden ver de forma precoz los síntomas cutáneos. Sin embargo, no se preocupe porque, salvo reacciones cutáneas muy leves que pueden ceder espontáneamente, el anestesiólogo tiene múltiples aparatos que le permiten percibir cualquier signo de alarma que le indique que el enfermo está sufriendo una reacción como una disminución en la oxigenación de la sangre, un aumento de la dificultad para que entre el aire en los pulmones, una elevación o caída de la tensión arterial o la aparición de trastornos del ritmo cardíaco. Si esto ocurre el anestesiólogo tratará la reacción y realizará un análisis para determinar los niveles en sangre de ciertas sustancias, que serán de gran utilidad para el alergólogo a la hora de interpretar si la reacción que ha sufrido usted es de tipo alérgico.

■ ¿CÓMO PUEDE SABER UNA PERSONA SI DEBE SER ESTUDIADA EN UN SERVICIO DE ALERGOLOGÍA ANTES DE SOMETERSE A UN PROCEDIMIENTO QUE REQUIERE ANESTESIA GENERAL?

Si usted no ha tenido reacciones con anestésicos ni otros fármacos no debe realizarse pruebas de alergia. Los estudios alergológicos solo son útiles para saber si una reacción, que ocurrió en el pasado, fue una reacción

alérgica o no. Las pruebas no tienen la capacidad de predecir si, en el futuro, usted se hará alérgico a algún medicamento. Otra cosa importante es que la alergia a medicamentos no tiene carácter hereditario. Por tanto, los estudios alergológicos sólo deben realizarse a personas que han sufrido previamente reacciones durante una anestesia o con algún medicamento o sustancia que se sepa que puede ser utilizado durante el acto quirúrgico como antibióticos, antisépticos, analgésicos, contrastes yodados, colorantes, etc.

Tampoco es de esperar que los pacientes con alergia respiratoria (rinitis o asma) o alimentaria tengan más reacciones adversas con la anestesia, salvo aquellos enfermos con alergia al látex. Por ello deben hacerse pruebas solo en aquellos pacientes en los que se sospeche una alergia al látex, bien porque hayan sufrido reacciones con objetos que lo contengan, bien porque tengan síntomas con frutas con reactividad cruzada con el látex como kiwi, plátano, castaña y frutas tropicales (Síndrome látex-frutas), bien por ser profesionales con síntomas en relación con su uso o bien en aquellos pacientes que lleven sondajes con frecuencia o hayan sido sometidos a múltiples intervenciones quirúrgicas como es el caso de los enfermos con meningocele o espina bífida.

■ ¿EN QUÉ CONSISTE EL ESTUDIO QUE VA A REALIZAR EL ALERGÓLOGO?

El estudio de las reacciones que ocurren en el quirófano tiene unas peculiaridades que no ocurren con otros medicamentos por las características de los fármacos anestésicos. El alergólogo le va a realizar pruebas cutáneas y un análisis de sangre para ver si es posible identificar el fármaco o la sustancia responsable de la reacción (figura 1). Si fuera necesario para descartar la alergia a un fármaco o a una sustancia o si se debe buscar un medicamento alternativo, se le realizarán pruebas de provocación controlada en la que se le administraran los medicamentos sujetos del estudio. La mayoría de estas pruebas se realizarán en el Hospital de Día de Alergología, pero en el caso de los anestésicos generales solo pueden ser administrados en un quirófano bajo la supervisión del anestesiólogo debido a sus efectos farmacológicos. Por ello se precisa una importante coordinación entre los servicios de Alergología y Anestesiología. Sin embargo, esto que podría suponer una importante desventaja, le confiere una gran seguridad al procedimiento, pues se van a realizar las pruebas con el enfermo monitorizado, en muchas ocasiones intubado y con un anestesiólogo pendiente del paciente, por lo que en el caso de que se produzca una reacción importante, se va a poder inter-



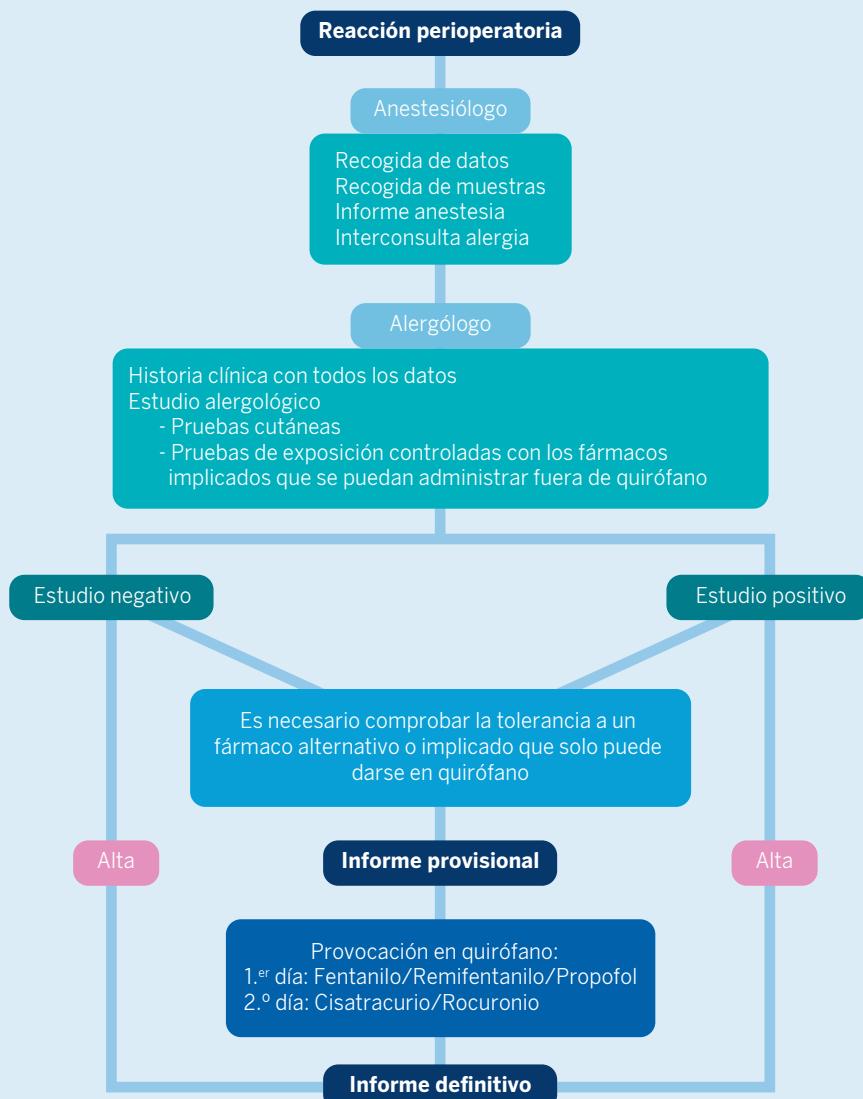
Figura 1. Pruebas cutáneas con relajantes musculares. Intradermorreacción positiva con rocuronio y negativa con atraurio y succinilcolina

venir de una forma mucho más eficaz. Estas pruebas conllevan además del riesgo del estudio alergológico, el riesgo inherente a la anestesia, por lo que si el enfermo tiene una cirugía pendiente, ya programada, se pueden coordinar los Servicios de Anestesiología, Alergología y Cirugía para que, en el mismo día, tras realizar el estudio alergológico, como el enfermo está ya anestesiado, se pueda realizar la intervención quirúrgica.

Tras acabar el estudio, el alergólogo le entregará un informe que incluirá, si se ha podido identificar, el nombre del medicamento o la sustancia que le ha provocado la reacción, los fármacos o sustancias que se deben evitar, y las alternativas que se pueden emplear de forma segura en la siguiente intervención (figura 2).

■ ¿QUÉ PRECAUCIONES DEBE TOMAR UN PACIENTE ASMÁTICO ANTES DE SOMETERSE A UNA INTERVENCIÓN QUIRÚRGICA?

Es muy importante que el paciente informe al anestesiólogo si padece asma, la gravedad de la misma, el



tratamiento que realiza y si su enfermedad está controlada. El anestesiólogo pedirá pruebas objetivas de la función pulmonar que le permitan valorar el estado de su enfermedad como una espirometría. Incluso, si fuera necesario, solicitará la evaluación de un alergólogo o un neumólogo para mejorar el control del asma antes de la intervención. El paciente no debe suspender nunca su tratamiento con inhaladores antes de la operación e incluso puede que el anestesiólogo le añada algún tratamiento extra previo a la anestesia o incluso utilice anestésicos específicos para impedir la aparición de síntomas respiratorios que pudieran producirse al manipular la vía aérea.

■ ¿TRAS UNA REACCIÓN PERIOPERATORIA SE PUEDE RECIBIR ANESTESIA DE FORMA SEGURA?

El estudio de las reacciones alérgicas durante la anestesia plantea un desafío importante, ya que no solo es necesario identificar la causa responsable sino que además se deben recomendar las normas futuras a seguir y los medicamentos que pueden administrarse, para que los posteriores actos anestésicos se realicen de forma segura o con el menor riesgo posible. Para ello es necesario realizar un buen estudio alergológico y lo más completo posible.

Tabla 2. Alternativas para realizar una anestesia segura en pacientes que han sufrido una reacción perioperatoria

Pacientes con estudio alergológico	
A. Estudio positivo	
<ul style="list-style-type: none"> Evitar el fármaco responsable y los que tengan reactividad cruzada 	
B. Estudio negativo	
1) Historia no sugerente de alergia	
<ul style="list-style-type: none"> Realizar una anestesia normal 	
2) Historia sugerente de alergia	
<ul style="list-style-type: none"> Seguir las recomendaciones alergólogo Premedicar con corticoides y antihistamínicos Evitar fármacos histaminoliberadores Administrar fármacos separados y lentamente Estar preparados para cualquier reacción 	
Paciente sin estudio alergológico	
A. Historia no sugerente de alergia	
<ul style="list-style-type: none"> Realizar anestesia normal 	
B. Sospecha o historia conocida de alergia	
1) Cirugía programada	
<ul style="list-style-type: none"> Demorar la cirugía Hacer estudio alergológico 	
2) Cirugía urgente	
<ul style="list-style-type: none"> Quirófano libre de látex Premedicar con corticoides y antihistamínicos Evitar fármacos histaminoliberadores Evitar fármacos implicados Anestesia local o regional Gases anestésicos Reducir el número de fármacos Evitar los relajantes musculares si es posible Evitar la clorhexidina Estar preparados para cualquier reacción 	

Si el estudio es positivo y se identifica el medicamento o la sustancia que le causó la reacción alérgica, bastará con no usar el fármaco responsable y también evitar aquellos que, por ser del mismo grupo farmacológico, podrían producir la misma reacción.

Si se han estudiado todos los medicamentos implicados en la reacción y el resultado es negativo, o si la reacción no es sugerente de ser alérgica, se podrá realizar una anestesia normal en el futuro.

Si el estudio es negativo, pero no se han llegado a estudiar completamente todos los fármacos involucrados y la reacción si es sugerente de ser alérgica, se deben evitar estos fármacos y los que puedan ser del mismo grupo farmacológico.

Si fuese necesario realizar una intervención urgente y no se ha podido realizar un estudio alergológico, esté

tranquilo porque el quirófano es el sitio más seguro para tener cualquier tipo de reacción y los anestesiólogos estarán preparados para solucionar cualquier acontecimiento que pudiera ocurrir. Además, existen protocolos especiales para estos casos que incluyen utilizar un quirófano libre de látex, premedicar al enfermo con corticoides y antihistamínicos, evitar los fármacos más sospechosos, reducir lo máximo posible el número de medicamentos empleados, utilizar gases halogenados o anestesia local o regional y sólo emplear relajantes musculares en el caso de que no hubiera otra alternativa (tabla 2).

■ ¿QUÉ TIPO DE REACCIONES ALÉRGICAS PRODUCEN LOS ANESTÉSICOS LOCALES? ¿SON FRECUENTES?

Los anestésicos locales se utilizan para evitar el dolor bloqueando localmente la conducción nerviosa. Se dividen en dos grandes grupos químicos: los del grupo éster (procaina, benzocaína, tetracaína) y los del grupo amida (lidocaína, mepivacaína, bupivacaína) que tienen un efecto terapéutico mucho más duradero y son los más utilizados en el dentista y en la anestesia epidural y raquídea. La mayoría de las reacciones producidas por estos fármacos cursan con palpitaciones, sudación, mareo, opresión torácica, malestar general, etc. Son debidas al miedo o al dolor o al hecho de que los anestésicos locales se suelen administrar acompañados de vasoconstrictores como la adrenalina para disminuir el sangrado y aumentar la concentración del anestésico a nivel local o a efectos tóxicos por administrar el anestésico en un vaso sanguíneo. Estos cuadros suelen ceder en pocos minutos de forma espontánea. Las verdaderas reacciones de alergia inmediata (las que ocurren durante la intervención) son muy raras teniendo en cuenta el amplio uso de estos fármacos. La mayoría de procesos alérgicos originadas por los anestésicos locales son reacciones tardías como la dermatitis de contacto y son producidas por los del grupo éster a través de colirios, pomadas, gotas óticas o en las personas que los manipulan profesionalmente. No existe reactividad cruzada entre los anestésicos del grupo éster y los del grupo amida, por lo que si una persona es alérgica a un grupo podría utilizar el otro sin problemas.

Los anestésicos locales no tienen nada que ver con los anestésicos generales. Pertenecen a grupos químicos muy diferentes y tienen mecanismos de acción distintos. Por lo que los pacientes con alergia demostrada por anestésicos locales no precisan ningún estudio, ni tienen mayor riesgo si son sometidos a anestesia general.



Cualquiera de los fármacos que se utilizan en la anestesia, si se confirma la alergia, puede ser sustituido por otros, salvo los relajantes musculares.

■ ¿SE PUEDE CURAR LA ALERGIA A LA ANESTESIA?

Como cualquier otra alergia a fármacos una vez que se ha confirmado que un paciente es alérgico a un medicamento o una sustancia, este estado es para toda la vida. Aunque a veces, con el paso de los años, el organismo se puede olvidar de que es alérgico, pero al dar de nuevo el medicamento se vuelve a estimular al sistema inmunitario, se recupera la memoria inmunológica y, si se readministra el fármaco, reaparecerá la reacción.

Cualquiera de los fármacos que se utilizan en la anestesia, si se confirma la alergia, puede ser sustituido

por otros salvo los relajantes musculares. En este caso, es frecuente que, siendo alérgico a uno de ellos, pueda reaccionar también con otros relajantes musculares (reactividad cruzada). Sin embargo, la alergia a todos los relajantes musculares es muy rara y lo más probable es que usted pueda utilizar alguno.

■ BIBLIOGRAFÍA

- BRERETON, A., y W. J. RUSSELL. «Anaphylaxis to muscle relaxants: an audit of ten years of allergy testing at the Royal Adelaide Hospital». *Anaesth Intensive Care*, 40 (2012): 861-866.
- LAGUNA, J. J., J. ARCHILLA, I. DOÑA, M. COROMINAS, G. GASTAMINZA, C. MAYORGA, et al. «Practical Guidelines for Perioperative Hypersensitivity Reactions». *J Investig Allergol Clin Immunol*, 28 (2018): 216-232.
- LEDFORD, D. K. «Perioperative anaphylaxis: evaluation and prevention of recurrent reactions». <http://www.UpToDate.com>. (Fecha de consulta: 15 de junio de 2020.)
- LEVY, J. H., y D. K. LEDFORD. «Perioperative anaphylaxis: clinical manifestations, etiology and diagnosis». <http://www.UpToDate.com>. (Fecha de consulta: 15 de junio de 2020.)
- LEYSEN, J., A. UYTTEBROEK, V. SABATO, C. H. BRIDTS, L. S. DE CLERCK, y D. G. EBO. «Predictive value of allergy tests for neuromuscular blocking agents: tackling an unmet need». *Clin Exp Allergy*, 44 (2014): 1.069-1.075.
- MERTES, P. M., J. M. MALINOVSKY, L. JOUFFROY AND THE WORKING GROUP OF THE SFAR AND SFA AND W. ABERER, I. TERREEHORST, K. BROCKOW, P. DEMOLY FOR ENDA AND THE EAACI INTEREST GROUP ON DRUG ALLERGY. «Reducing the risk of anaphylaxis during anesthesia: 2011 Updated Guideliness for Clinical Practice». *J Investig Allergol Clin Immunol*, 21 (2011): 442-453.
- SOCIÉTÉ FRANÇAISE D'ANESTHÉSIE ET REANIMATION (SFAR), SOCIÉTÉ FRANÇAISE D'ALLERGOLOGIE (SFA). «Prévention du risque allergique peranesthésique. Texte court». *Ann Fr Anesth Reanim*, 30 (2011): 212-222.

CAPÍTULO 33

Recomendaciones y soluciones para el paciente alérgico a medicamentos

Dra. Nieves Cabañas Higuero

Médico especialista en Alergología. Servicio de Alergología del Complejo Hospitalario Universitario de Toledo

RESUMEN

- Cuando se sufre una reacción con un fármaco, conviene ponerse en contacto cuanto antes con el médico e indicarle el mayor número posible de datos de la reacción sufrida.
- Los estudios de alergia a fármacos no tienen valor predictivo, se realizan sobre la base de las reacciones sufridas y los fármacos inductores (responsables).
- El estudio no debe demorarse, pues hay pruebas que disminuyen su sensibilidad con el paso del tiempo, lo que dificultará hacer un estudio selectivo de la reacción.
- Las reacciones alérgicas pueden aparecer en cualquier momento de la vida y con fármacos de uso habitual.
- Ser alérgico a un medicamento no aumenta el riesgo de reacciones con otros fármacos, salvo con aquellos con los que existe reactividad cruzada.
- Cuando un individuo es alérgico a un medicamento que resulta imprescindible para el tratamiento de su enfermedad, se pueden implementar protocolos de desensibilización que permitan recibir el fármaco con seguridad, pero teniendo en cuenta que no por ello el paciente deja de ser alérgico, sino que la tolerancia lograda es transitoria y dependerá de la presencia continua del fármaco en el organismo. Su implementación permite no prescindir de fármacos de primera línea aunque se haya tenido una reacción alérgica.

■ ¿QUÉ SE DEBE HACER CUANDO UN MEDICAMENTO PRODUCE UNA REACCIÓN ADVERSA?

Es importante recordar el mayor número de datos posible sobre la reacción y consultar el caso con el médico de Atención Primaria. No es raro que cuando se toman fármacos aparezcan molestias que con frecuencia no son fáciles de interpretar. El médico valorará si se trata de un efecto secundario del fármaco o una posible reacción alérgica y en ese caso, derivará al paciente al especialista para su estudio.

Debe registrarse el nombre del medicamento, la dosis que causó la reacción, el motivo por el que se

tomaba el fármaco, el tiempo que trascurrió desde que se tomó hasta que comenzaron los síntomas y lo más detalladamente posible, cuáles fueron esos síntomas (tabla 1). Todos estos datos permitirán aclarar si es necesario o no realizar un estudio alergológico y diseñarlo de forma segura y fiable.

Es recomendable no demorar la realización del estudio, pues hay pruebas que con el tiempo pierden sensibilidad (p. ej., las pruebas cutáneas en el estudio de alergia a las penicilinas, los contrastes radiológicos, etc.). Como ya se comentó en capítulos previos, la sospecha de alergia a fármacos solo se confirma entorno a la mitad de los casos bien seleccionados para estudio, y eso significa que muchas personas que refieren ser

Tabla 1. Cuestionario para realizar al paciente que ha tenido una reacción adversa a un fármaco

• Nombre del medicamento relacionado con los síntomas:
• Motivo por el que le indicaron tomar el medicamento:
• Cuántas dosis del medicamento tomó antes de iniciar los síntomas:
• Cuánto tiempo transcurrió desde la última dosis que lo tomó y comenzaron los síntomas:
• Que síntomas ha tenido:	<input type="checkbox"/> En la piel (adjuntar fotos) <input type="checkbox"/> Digestivos <input type="checkbox"/> Respiratorios <input type="checkbox"/> Otros:
• ¿Precisó acudir a Urgencias?	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No
• ¿Recibió tratamiento para resolver la reacción?	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No
En caso afirmativo, señalar cuál	
• Duración de los síntomas:
• ¿Cómo evolucionaron los síntomas de la piel si los tuvo?	<ul style="list-style-type: none"> - ¿Tuvo descamación? <input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No - ¿Quedaron machas residuales? <input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No
• ¿Había tenido antes reacciones con medicamentos?	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No
En caso afirmativo, indique con cuáles	

alérgicas a fármacos se están privando de medicamentos que podrían tomar sin ningún riesgo.

Ante la sospecha de alergia a medicamentos, es importante realizar un estudio alergológico que permita confirmar la alergia y, en tal caso, evitar el fármaco implicado y aquellos otros con estructura química similar que podrían reproducir la reacción (reactividad cruzada); o bien descartarla de forma definitiva y eludir así limitaciones innecesarias a la hora de hacer frente a una enfermedad.

■ CUANDO SE HA TENIDO UNA REACCIÓN CON UN MEDICAMENTO, ¿NO ES SUFFICIENTE CON NO VOLVER A TOMARLO?

Cabe tener en cuenta que un mismo fármaco puede venderse con distintos nombres comerciales, y que a menudo los medicamentos contienen varios principios activos y excipientes, de modo que cualquiera de ellos podría estar implicado en la reacción.

Lo importante es saber cuál fue la sustancia causante de la reacción y, de esta manera, evitar reacciones posteriores, que se presentarían con la toma de otro medicamento que la incluya, o con medicamentos de estructura similar que sería igualmente reconocida, reproduciendo nuevamente la reacción. Esto es lo que en términos médicos se define como reactividad cruzada, es decir, reacciones con moléculas distintas pero que comparten una parte de la estructura, que es la que el paciente reconoce como extraña y frente a la que se desarrolla la respuesta alérgica.

Lo importante es evitar el alérgeno, no el fármaco.

■ ¿SE PUEDE TENER UNA REACCIÓN ALÉRGICA CON UN MEDICAMENTO QUE SE HA TOMADO MÚLTIPLES VECES?

Sí. Se puede desarrollar una respuesta alérgica en cualquier momento de la vida. De hecho, para tener una reacción alérgica, se debe haber tenido contacto previo con la sustancia causante de la reacción, aunque en ocasiones uno no sea consciente de ello. Un individuo puede haberse sensibilizado a través de otras sustancias, como pueden ser los cosméticos en el caso de las reacciones con relajantes musculares usados en anestesia, al compartir iones amonio cuaternarios.

■ ¿SON PELIGROSOS LOS ESTUDIOS DE ALERGIA A MEDICAMENTOS?

Como se ha comentado en capítulos previos, no se dispone de una técnica diagnóstica única que confirme o descarte las sospechas clínicas en las reacciones alérgicas a medicamentos; el diagnóstico incluye pruebas *in vitro* o de laboratorio, y técnicas *in vivo* o sobre el propio afectado (distintos tipos de pruebas cutáneas y pruebas de exposición controlada en casos determinados).

Las pruebas *in vivo* y, sobre todo, las pruebas de exposición controlada no están exentas del riesgo de reproducir la reacción alérgica, por lo que solo deben llevarse a cabo en un Servicio de Alergología, a cargo de personal experimentado. Antes de someterse a estas

pruebas el paciente debe estar perfectamente informado de cuál va a ser el estudio que se le va a realizar. Esta información la debe dar el alergólogo, que además de explicar el procedimiento, entregará un consentimiento informado por escrito.

El alergólogo tiende a diseñar un estudio que ayude a reducir los riesgos de reacción en las pruebas de exposición, sin incrementar en exceso los fármacos que se le acabarán prohibiendo. Buscará siempre el equilibrio de la balanza riesgo/beneficio. Se puede plantear la provocación con el fármaco implicado en la reacción o con otros fármacos alternativos, en función de si la sospecha de reacción alérgica real es alta o baja y del tipo de reacción presentada. No obstante, siempre debe tenerse en cuenta que lo verdaderamente peligroso es no saber a qué se es alérgico.

■ ¿POR QUÉ NO SE INTENTA DETECTAR A LAS PERSONAS ALÉRGICAS A MEDICAMENTOS ANTES DE QUE SUFRAN LA REACCIÓN MEDIANTE ESTUDIOS PREDICTIVOS EN LA POBLACIÓN GENERAL?

No existen estudios predictivos de alergia a medicamentos.

Los estudios se realizan en base a las reacciones adversas medicamentosas sufridas, con los fármacos implicados. No es posible obtener datos fiables hasta no haber sufrido una reacción.

Sin embargo, una vez detectada la sustancia que ha causado una reacción previa, es posible impedir reacciones futuras, que aparecerían si se toma otro medicamento que la contenga o que lleve alguna sustancia con reactividad cruzada. De modo que se pueden evitar reacciones futuras, pero no la primera reacción.

■ ¿SER ALÉRGICO A UN MEDICAMENTO AUMENTA EL RIESGO DE REACCIONES CON OTROS MEDICAMENTOS?

De forma global, no. Únicamente ha de tomarse en consideración el tema de la reactividad cruzada explícada previamente, es decir, se corre riesgo de reacción con fármacos estructuralmente relacionados, pero no con el resto. De hecho, es excepcional ser alérgico a varios grupos farmacológicos distintos. Así pues, cuando un individuo es alérgico a un antibiótico de la familia de las penicilinas, no hay mayor riesgo en tomar antibióticos de otras familias, como las quinolonas o los macrólidos, u otros fármacos como los anestésicos, los analgésicos,



Para confirmar la sospecha clínica en las reacciones alérgicas a medicamentos existen distintos tipos de pruebas cutáneas y pruebas de exposición controlada.

etc. Es más, en la actualidad se están haciendo estudios más selectivos que prescinden de prohibir familias enteras en aquellos casos en los que no sea necesario, y se procura que los fármacos contraindicados sean los menos posibles, a la vez que se garantiza siempre la seguridad; pues, a veces, las prohibiciones amplias pueden generar problemas terapéuticos más importantes que las que implica el estudio alergológico selectivo.

Merece una consideración especial la intolerancia a AINE (antinfiamatorios no esteroideos), en la que existe un mecanismo de base, que es la alteración de su metabolismo, que hace que todos los que actúan predominantemente sobre una enzima concreta, la COX-1 (ciclooxygenasa-1), provoquen síntomas, siendo de grupos farmacológicos distintos (p. ej., ibuprofeno —arilpropiónicos—, diclofenaco —arilacéticos—, etc.).

■ ¿QUÉ SON LOS ESTUDIOS DE ALERGIA SELECTIVOS?

Son estudios en los que se intenta acotar al máximo cuál es el fármaco inductor de la reacción adversa, y de esta forma recomendar la evitación únicamente de los medicamentos que ofrecen riesgo de reproducirla. Llevarlos a cabo implica aumentar el número de pruebas de exposición oral, pero garantiza que no se indiquen evitaciones innecesarias. Así, por ejemplo, ante una reacción alérgica con cualquiera de los fármacos del grupo de las penicilinas (betalactámicos), hace pocos



Ser alérgico a un medicamento no aumenta el riesgo de reacciones con otros fármacos, salvo con aquellos con los que existe reactividad cruzada.

años se prohibían todos los antibióticos de la misma familia. En la actualidad, dependiendo de cuál haya sido el fármaco inductor (una amoxicilina, una cefalosporina, etc.), se diseña un estudio que en la mayoría de los casos permite liberar una parte de esta gran familia y en algunos casos prohibir solo una pequeña parte, con los importantes beneficios terapéuticos que ello conlleva. Son igualmente interesantes estos estudios en los AINE (antiinflamatorios no esteroideos), fármacos de frecuente uso en nuestra vida cotidiana y cuya prohibición extensa conllevaría un mal control de dolencias frecuentes y cotidianas. En general, los estudios de alergia selectivos resultan de interés en cualquier grupo farmacológico. Como siempre, solo deben llevarse a cabo en un Servicio de Alergología y a cargo de personal especializado una vez haya recogido todos los datos de las reacciones presentadas, tal como se ha comentado al inicio de este capítulo.

■ ¿HAY QUE IDENTIFICARSE COMO ALÉRGICO CUANDO SE HA TENIDO UNA REACCIÓN?

Sí. Si se ha realizado un estudio en un Servicio de Alergía, conviene aportar el informe y que conste en la historia clínica para evitar problemas de prescripción. Si, por el contrario, el paciente ha sufrido una reacción pero todavía no se ha estudiado, se informará de la reacción aunque sin identificarse como alérgico para evitar que se asuma un diagnóstico no comprobado. Se debe advertir de los síntomas presentados y señalar el

fármaco implicado, para que sea tenido en cuenta antes de una nueva prescripción.

■ SI SE CONFIRMA QUE SE ES ALÉRGICO A UN MEDICAMENTO, ¿NO PUEDE VOLVER A TOMARSE NUNCA MÁS?

Si el estudio confirma que un paciente es alérgico a un fármaco, este debe evitarse a partir de ese momento en cualquiera de sus presentaciones. Pero si el fármaco resultara imprescindible para el tratamiento de una enfermedad, existe la posibilidad de que se reciba mediante lo que se denomina desensibilización. La desensibilización es el procedimiento por el cual a un paciente alérgico a un fármaco se le administran dosis crecientes del mismo, con el propósito de inhibir temporalmente su capacidad de respuesta alérgica. Consiste, básicamente, en administrar el fármaco en cantidades inicialmente muy bajas y progresivamente crecientes, hasta alcanzar la dosis terapéutica, en un tiempo que oscila entre unas horas (desensibilización rápida) y varios días. La desensibilización no tiene validez indefinida. Se considera que la tolerancia del fármaco se pierde si se suspende por un período superior a las 48 horas. Es un procedimiento de riesgo, que requiere un estricto control por personal con experiencia. Este procedimiento es muy interesante y cada vez se realiza con más asiduidad en los hospitales españoles, como alternativa para los casos en que la sustitución del fármaco no es posible o implica una reducción importante de las expectativas de curación de la enfermedad tratada (p. ej., quimioterapia oncológica). Es importante una buena coordinación entre los diferentes servicios que permita implementar la desensibilización como un procedimiento habitual.

No obstante, no es posible llevarlo a cabo en todos los casos y estaría contraindicado en casos de toxicodermias graves de mecanismo incierto (como el eritema exudativo multiforme o la necrólisis epidémica tóxica), en las que no se puede "engañar" al sistema inmunitario sin un riesgo muy alto de reproducir la reacción.

■ ¿SE PUEDE REALIZAR UNA DESENSIBILIZACIÓN CON CUALQUIER FÁRMACO?

En principio sí, es posible realizar la desensibilización con cualquier fármaco. Los requisitos fundamentales para iniciarla son considerar el fármaco como imprescindible para el proceso que se está tratando y que su sustitución limite las posibilidades terapéuticas.

Se deben conocer los datos de la reacción adversa que produjo que permita evitar los casos en los que existe contraindicación.

Los fármacos con los que se emplea este procedimiento más a menudo, en la actualidad, son:

- Antibióticos: penicilinas en enfermos alérgicos con infección muy grave sensible (p. ej., meningitis); sulfamidas en enfermos con SIDA; tuberculostáticos en enfermos con tuberculosis, etc.
- Aspirina® en pacientes con enfermedades cardíacas o neurológicas, en las que es necesaria como antiagregante plaquetario.
- Quimioterápicos (taxanos, doxorrubicina, sales de platino y otros) en enfermos con cáncer y que han sufrido una reacción alérgica.
- Anticuerpos monoclonales de uso tanto en quimioterapia como en enfermedades hematológicas y autoinmunes.
- Antirretrovirales en enfermos con sida.
- Alergia a la vacuna del tétanos.

En algunos casos muy complejos, con el objetivo de lograr la tolerancia al fármaco, se puede utilizar como adyuvante el omalizumab, un anticuerpo monoclonal que bloquea la acción de la inmunoglobulina E, y que ha demostrado una cierta utilidad en los protocolos de desensibilización más complicados.

BIBLIOGRAFÍA

- BBC NEWS. *Por qué muchas personas alérgicas a penicilina en realidad no lo son (y por qué esta confusión puede ser peligrosa)*. <https://www.bbc.com/mundo/noticias-45251209>. (Fecha de consulta: 27 de julio de 2020.)
- COLABORACIÓN INTERNACIONAL SOBRE ASMA, ALERGIA E INMUNOLOGÍA (ICAALL). *Consenso internacional sobre alergia a fármacos (ICON)*. http://www.eaaci.org/ICONS/DrugAllergy/Icon_Drug_Allergy_Spanish_web.pdf. (Fecha de consulta: 27 de julio de 2020.)
- GINER MUÑOZ, M. T. «Alergia a medicamentos. Conceptos básicos y actitud a seguir por el pediatra». *Pediatr Integral*, XVII (2013): 637-651. También disponible en Internet: <https://www.pediatriaintegral.es/numeros-anteriores/publicacion-2013-11/alergia-medicamentos-conceptos-basicos-y-actitud-seguir-por-el-pediatra/>.
- INFOSALUS. *Alergia a medicamentos*. <https://www.infosalus.com/enfermedades/alergias/alergia-medicamentos/que-es-alergia-medicamentos-40.html>. (Fecha de consulta: 27 de julio de 2020.)
- INTRAMED. *Alergia a penicilina: etiquetar a la persona correcta*. <https://www.intramed.net/contenidover.asp?contenidoID=91277>. (Fecha de consulta: 27 de julio de 2020.)
- SOCIEDAD DE INMUNOLOGÍA CLÍNICA Y ALERGIA PEDIÁTRICA. Área de pacientes. *Alergia a medicamentos*. <http://www.seicap.es/documentos/archivos/Alergiaamedicamentos-SEICAP.pdf> (Fecha de consulta: 27 de julio de 2020.)
- SOCIEDAD MADRID CASTILLA-LA MANCHA DE ALERGOLOGÍA E INMUNOLOGÍA CLÍNICA. *Alergia a medicamentos*. <http://www.smclm.com/MENU/Alergiaamedicamentos/Alergiaamedicamentos/tabid/261/Default.aspx>.
- SOTO, M. T. «Alergia a medicamentos». [sgaic.org \(Sociedad Gallega de Alergia\)](http://sgaic.org.wordpress/?p=96). <http://sgaic.org.wordpress/?p=96>. (Fecha de consulta: 27 de julio de 2020.)



Se están llevando a cabo estudios selectivos que prescinden de prohibir las familias enteras de fármacos en aquellos casos en los que no sea necesario, y se intenta que los fármacos contraindicados sean los menos posibles.

OTRAS ENFERMEDADES ALÉRGICAS

CAPÍTULO 34 La anafilaxia y el choque anafiláctico

Dra. Victòria Cardona Dahl

Médico especialista en Alergología. Sección de Alergología del Servicio de Medicina Interna del Hospital Universitario Vall d'Hebron, Barcelona

Dr. Alberto Álvarez-Perea

Médico especialista en Alergología. Servicio de Alergia del Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid

RESUMEN

- La anafilaxia es una reacción alérgica generalizada, de instauración rápida, que puede ser grave y, en algunos casos, incluso mortal. Se denomina choque anafiláctico cuando hay afectación cardiovascular con caída de la presión arterial. Se trata de una emergencia médica.
- La anafilaxia se caracteriza por la presencia simultánea de síntomas sugestivos de alergia que afectan a varios sistemas del organismo: piel, aparato respiratorio, tracto digestivo o sistema cardiovascular.
- La afectación de la piel, con urticaria, enrojecimiento, picor o hinchazón, es la manifestación más frecuente en la anafilaxia y está presente en el 80 % de los casos.
- El tratamiento de elección para la anafilaxia, en cualquier contexto, es la adrenalina intramuscular.
- El paciente que ha presentado una anafilaxia debe ser remitido al alergólogo de forma preferente.
- El alergólogo debe investigar la causa del episodio de anafilaxia y educar al paciente y a sus familiares sobre cómo prevenir nuevos episodios y cómo actuar si se presenta uno. Siempre se planteará si el paciente debe llevar una alerta médica.

■ ¿QUÉ SON LA ANAFILAXIA Y EL CHOQUE ANAFILÁCTICO?

La anafilaxia es la manifestación alérgica más grave que existe. Se define como una reacción alérgica generalizada, de instauración rápida y que puede llegar a ser mortal.

A diferencia de otras enfermedades alérgicas que afectan solamente a un órgano, como ocurre por ejemplo en la rinitis alérgica que afecta solo a la nariz, en este

caso la reacción alérgica es “sistémica”, lo cual significa que afecta a todo el organismo, y puede manifestarse con síntomas variados en diversos sistemas. Además, es una reacción que aparece de forma veloz, normalmente en pocos minutos. Puede llegar a ser grave y producir síntomas respiratorios como el ahogo o cardiovasculares, con caída de la tensión y pérdida del conocimiento. En casos muy extremos puede conducir a un desenlace fatal, especialmente si no se reconocen los síntomas a tiempo y no se actúa rápidamente.

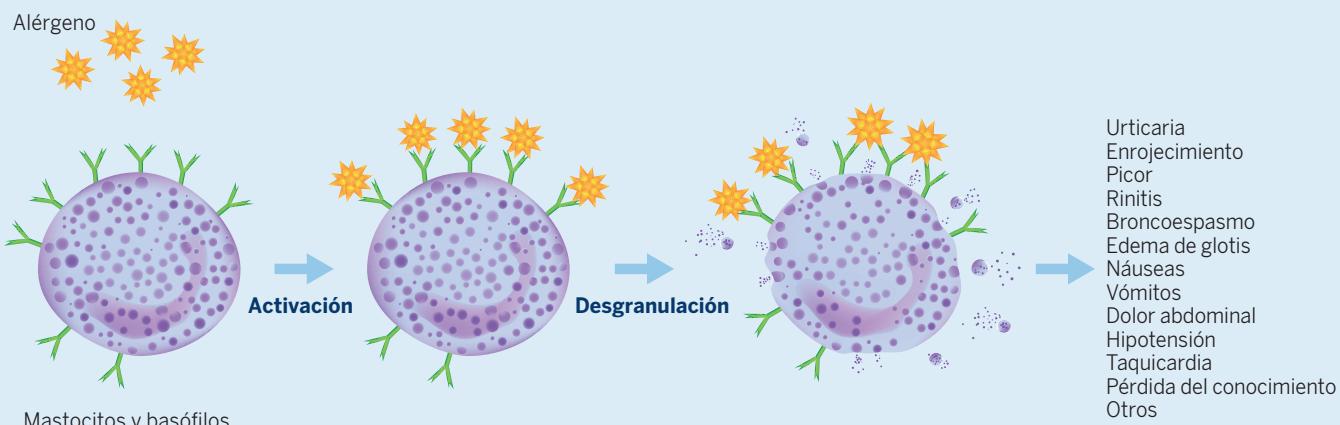


Figura 1. Activación de mastocitos y basófilos

Cuando en la anafilaxia existe afectación cardiovascular con bajada de la presión arterial se denomina choque anafiláctico.

Los pacientes con un riesgo mayor de sufrir anafilaxias más graves son aquellos que presentan asma mal controlada o enfermedades cardiovasculares previas.

Por tanto, la anafilaxia es una emergencia médica. Es muy importante que todos los profesionales sanitarios sean capaces de diagnosticar de manera inmediata un paciente que presenta anafilaxia, para poder iniciar el tratamiento adecuado con rapidez.

de producir dilatación de los vasos sanguíneos (vasodilatación), aumento de la permeabilidad de los vasos sanguíneos (salida de líquido) y estimulación de los nervios. Todo ello favorece el desarrollo de hinchazón (edema), enrojecimiento (eritema) y picor (prurito), que en la piel del paciente se manifestará como ronchas o habones de urticaria. Además, produce broncoconstricción (estrechamiento de los bronquios, como ocurre en las crisis asmáticas). Otras sustancias que se liberan son triptasa, leucotrienos, prostaglandinas, quimiocinas y citocinas.

■ ¿CÓMO SE PRODUCE LA ANAFILAXIA?

La anafilaxia se produce por una liberación explosiva de unas sustancias por parte de unas células, los mastocitos y los basófilos, que inducen los síntomas típicos de una reacción alérgica. Estas células se activan por diversos mecanismos. El mecanismo más típico es la reacción alérgica inmediata clásica en la que un alérgeno se une a los anticuerpos tipo IgE que se hallan en la superficie de células del sistema inmunitario, como los mastocitos y basófilos. Esta unión funciona como una llave que encaja en una cerradura y "abre" estas células que liberan las sustancias que inducen los síntomas (figura 1).

Pero se sabe que al margen de esta reacción en la que interviene la IgE, otros mecanismos pueden activar a los mastocitos y basófilos a través de otros anticuerpos como la IgG o directamente por la acción de diversas sustancias químicas, como algunos fármacos o estímulos físicos.

Entre las sustancias que producen y liberan los mastocitos y los basófilos, destaca la histamina. Es capaz

■ ¿QUÉ PROPORCIÓN DE LA POBLACIÓN GENERAL PADECE ANAFILAXIAS?

Es difícil estimar qué proporción de la población ha presentado anafilaxia alguna vez, ya que los estudios que han intentado investigar esta cuestión varían ampliamente según los autores, países, métodos de estudio, etc. Se estima que ocurren entre 50 y 112 episodios de anafilaxia por cada 100.000 personas por año. Entre estos casos, la mortalidad se ha situado entre el 0,05 y el 2 %. Así, puede observarse que no se trata de una enfermedad muy frecuente y que solo unos pocos casos llegan a ser mortales. Esto significa que, por ejemplo en España, cada año se producen probablemente entre 20.000 y 50.000 anafilaxias, y que los casos mortales se sitúan entre 10 y 1.000. La relevancia de estas cifras radica en que muchos casos podrían evitarse con un buen diagnóstico y tratamiento, y más teniendo en cuenta que en muchas ocasiones las personas afectadas son individuos jóvenes, incluso niños, sin una enfermedad grave previa.

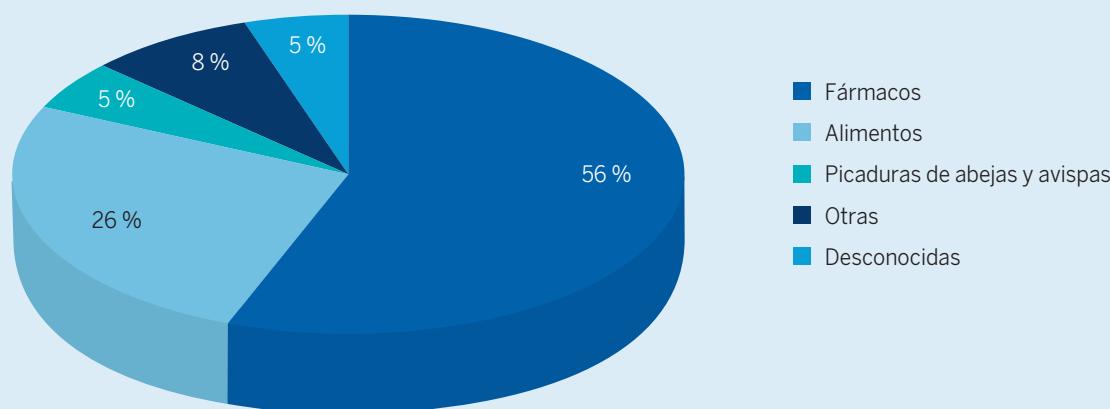


Figura 2. Causas de anafilaxia

■ ¿CUÁLES SON LAS CAUSAS MÁS FRECUENTES DE LA ANAFILAXIA?

Las causas más frecuentes de la anafilaxia son los medicamentos, los alimentos y las picaduras de abejas y avispas (figura 2). En los adultos, la principal causa son los fármacos, y entre ellos destacan los antibióticos como las penicilinas y sus derivados, seguidos en frecuencia por la aspirina y los antiinflamatorios. El segundo lugar lo ocupan los alimentos, entre los cuales destacan las frutas como el melocotón, los frutos secos y el marisco. En los niños, la causa más frecuente son los alimentos como el huevo, la leche, los frutos secos, el pescado y el marisco.

Otras causas menos frecuentes son el látex, especialmente relevante en el contexto sanitario, donde se usan los guantes de goma para realizar la mayoría de exploraciones y procedimientos médicos, o el Anisakis, que es un parásito que se encuentra en el pescado.

En general se constata que no se trata de sustancias nocivas en sí mismas, sino de productos inocuos para la mayoría de personas que no son alérgicas a ellos, y que se pueden encontrar en muchos contextos de forma cotidiana.

En algunos casos, el origen de la anafilaxia puede deberse a otras causas como el ejercicio o el frío. Además, existen otras enfermedades poco frecuentes que pueden manifestarse clínicamente con reacciones anafilácticas, como puede ocurrir en las mastocitosis, en las cuales se produce un exceso de mastocitos que se activan con facilidad, liberando las sustancias que inducen los síntomas alérgicos. En un porcentaje nada despreciable de casos, no se halla una causa específica, incluso después de un estudio alergológico exhaustivo. En estos casos se habla de anafilaxia idiopática.

■ ¿CÓMO SE MANIFIESTA LA ANAFILAXIA?

Los síntomas de la anafilaxia pueden ser muy variados. En general, para que una reacción alérgica pueda ser considerada una anafilaxia, tiene que afectar a dos o más sistemas del organismo, como se enumera a continuación. Los síntomas aparecen rápidamente y la duración puede ser variable, hasta unas horas, dependiendo del tratamiento administrado. En algunas anafilaxias puede producirse una reaparición de los síntomas transcurridas unas horas de la remisión inicial. Es lo que se denomina anafilaxia bifásica.

La piel es el órgano más frecuentemente afectado en la anafilaxia, hasta en el 80 % de los casos. Los síntomas más típicos son:

- El picor, que muchas veces se inicia en las palmas de las manos o en las plantas de los pies, en el conducto auditivo o en los genitales, y que luego se puede generalizar.
- El calor, que ocasionalmente los pacientes describen como un sofoco.
- El enrojecimiento de la piel.
- La urticaria, que se caracteriza por habones (sobre-elevación de la piel, de tamaño y forma variable, que puede tener un color pálido o rosado-rojizo) que producen picor.
- La hinchazón de los párpados, los labios, la cara, los genitales u otras partes del cuerpo, cuando se afecta el tejido subcutáneo.

Tanto el tracto respiratorio superior (nariz, garganta), como el inferior (bronquios), pueden verse afectados en un episodio de anafilaxia. El paciente puede

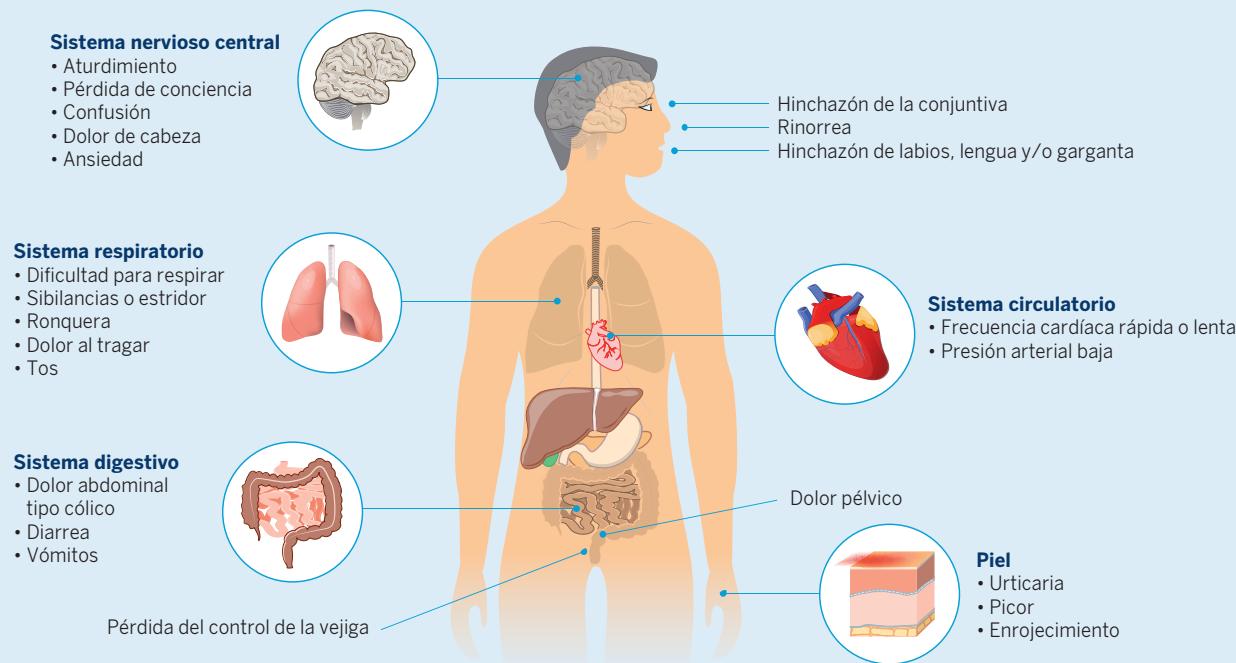


Figura 3. Signos y síntomas de anafilaxia

presentar congestión nasal, estornudos, picor nasal, sensación de cuerpo extraño o presión en la garganta (bien por hinchazón de la úvula o campanilla, o por lo que se conoce como edema de glotis, cuando se hincha esta parte de la laringe), ahogo, tos por afectación faríngea, alteración de la voz (voz ronca) o dificultad para tragar. Si existe una hinchazón importante, a veces se produce salivación que el paciente no puede deglutar. Cuando se afectan los bronquios, se produce un broncoespasmo (una especie de crisis de asma), por el cual se “cierran” los bronquios, dificultando el paso de aire, dando lugar así a ahogo, tos y sibilantes (silbidos) en el pecho.

Un sistema que también puede estar involucrado en las reacciones de anafilaxia es el sistema digestivo. Los síntomas que se producen son náuseas, vómitos, dolor abdominal o diarreas.

La anafilaxia más grave aparece cuando ya se afecta el sistema cardiovascular, que es lo que se conoce como choque anafiláctico. Se puede producir bajada de la presión arterial o hipotensión, taquicardia, con sensación de palpitaciones, o aparición de síntomas neurológicos secundarios a la disminución del riesgo sanguíneo, como son el mareo o la pérdida de conocimiento.

Los episodios de anafilaxia mortales se deben bien a afectación respiratoria grave con edema de laringe o broncoespasmo intenso, o por afectación cardiovascular, con parada cardíaca.

■ ¿CÓMO SE DIAGNOSTICA LA ANAFILAXIA?

Para diagnosticar la anafilaxia solamente se dispone de la sospecha clínica; no existe ninguna prueba médica que la pueda confirmar o descartar en aquel momento. Se sospechará que un paciente presenta una anafilaxia cuando manifieste síntomas de una reacción alérgica que afecta a más de un sistema del organismo. Lo más frecuente es que el paciente presente picor cutáneo, enrojecimiento o urticaria, y síntomas respiratorios, digestivos o cardiovasculares, especialmente si se instauran de forma más o menos rápida, después de haber contactado con un alérgeno conocido o no para ese paciente (figura 3). Por lo tanto, siempre que una persona presente una urticaria se debe preguntar si tiene algún otro síntoma. No obstante, hay que tener en cuenta que hasta el 20 % de los episodios de anafilaxia pueden cursar sin afectación cutánea. Cuando se sospecha una anafilaxia, se debe iniciar inmediatamente el tratamiento.

Existen algunas pruebas de laboratorio que pueden ayudar a confirmar el diagnóstico de anafilaxia, como son la histamina o la triptasa en sangre, siendo esta última la más utilizada en la actualidad. Pero estas pruebas no son rápidas de realizar, y por tanto no se puede esperar a los resultados antes de iniciar el tratamiento; servirán para confirmar la sospecha diagnóstica con posterioridad.

La anafilaxia se debe distinguir de otras enfermedades que pueden confundirse, como la urticaria, los desmayos, las crisis de asma y otros.

■ ¿CÓMO SE TRATA LA ANAFILAXIA?

El tratamiento de una anafilaxia debe ser precoz e intenso. El tratamiento de un paciente con anafilaxia no es el mismo si se realiza en la calle, de forma ambulatoria, o en un hospital. Los recursos disponibles y la accesibilidad a un hospital condicionan la asistencia. En la calle debe solicitarse una ambulancia para el traslado del paciente a un servicio de urgencias (teléfono 112).

Los pacientes que han sufrido un episodio de anafilaxia deben ser colocados en posición cómoda, tumbados, con las piernas elevadas para así aumentar el flujo sanguíneo al corazón. Esta posición no es aconsejable en caso de vómitos o dificultad respiratoria. Deben evitarse los cambios posturales, especialmente levantar al paciente o mantenerlo de pie.

Los pacientes que estén inconscientes, con respiración espontánea, deben ser colocados tumbados de lado. Las mujeres embarazadas deben colocarse del lado izquierdo para evitar la compresión de la vena cava por el útero gestante.

Si el paciente está en un entorno médico se administrará oxígeno y se medirá la presión arterial.

El fármaco de elección para el tratamiento de la anafilaxia es la adrenalina (o epinefrina) intramuscular. Se trata de un medicamento que actúa rápidamente y que mejora la mayor parte de los síntomas de la anafilaxia. Además, se considera que puede mejorar la supervivencia tras una anafilaxia. Se puede repetir varias veces la administración de la dosis de adrenalina a los 5-10 minutos si la respuesta obtenida es insuficiente.

Posteriormente se monitorizarán las constantes vitales del paciente y se administrarán sueros intravenosos si se precisa.

Aunque su efectividad no está tan clara, según las circunstancias podrán administrarse antihistamínicos o corticosteroides. Los antihistamínicos disminuyen los síntomas cutáneos, y los corticosteroides podrían ayudar a disminuir la probabilidad de que se produzca una reaparición de los síntomas al cabo de unas horas (anafilaxia bifásica). En cualquier caso, la administración de antihistamínicos y corticosteroides nunca debe retrasar la administración de adrenalina, que debe utilizarse tan pronto como sea posible.

Cuando aparezcan síntomas de broncoespasmo, como ahogo o silbidos en el pecho, se administrará un inhalador broncodilatador como los que se utilizan para aliviar el asma bronquial.



La anafilaxia es una emergencia médica. Si se produce en la calle debe solicitarse de forma rápida una ambulancia para un traslado a un servicio de urgencias.

■ ¿QUÉ ES LA ADRENALINA Y CÓMO ACTÚA?

La adrenalina es una sustancia que produce el cuerpo humano; se sintetiza en las glándulas suprarrenales en situaciones de estrés o de peligro. Sus acciones principales son aumentar la presión arterial, disminuir la hinchazón de la piel y las mucosas, abrir los bronquios y mejorar el paso de aire y bloquear la liberación de sustancias por parte de las células implicadas en la anafilaxia (mastocitos y basófilos). Antes se solía utilizar por vía subcutánea, pero se ha comprobado que se consigue un efecto más rápido si se administra por vía intramuscular. La vía intravenosa se reserva para su utilización en unidades médicas especializadas.

La adrenalina produce efectos secundarios, con frecuencia leves; los más habituales son temblor, nerviosismo y palpitaciones. Ocasionalmente puede producir efectos adversos más graves como arritmias cardíacas, angina o infarto cardíaco, edema pulmonar, crisis de hipertensión o hemorragia intracranal. Estos efectos adversos graves se producen con más frecuencia en caso de sobredosis o si el paciente ya tenía antecedentes de enfermedades previas de corazón, hipertensión, hipertiroidismo (excesiva producción de hormonas tiroideas), si está en tratamiento con cierto tipo de medicamentos (algunos antidepresivos) o si consume cocaína. Por tanto, en estos casos siempre se debe sospechar cuidadosamente la relación riesgo beneficio para el uso de la adrenalina.

La adrenalina no es de uso exclusivamente sanitario. De hecho, existen dispositivos que facilitan que el

paciente se la pueda administrar cuando detecta que está sufriendo una anafilaxia.

■ ¿QUÉ DEBE HACER UN PACIENTE DESPUÉS DE HABER PRESENTADO UNA ANAFILAXIA?

Cuando un paciente ha presentado una anafilaxia, y ha sido atendido en urgencias, debe permanecer en observación durante unas horas, para asegurarse de que la respuesta al tratamiento es la adecuada y de que no vuelven a aparecer los síntomas (anafilaxia bifásica). Al alta, deberá solicitar que le entreguen un informe médico completo, donde conste la máxima información acerca de las posibles causas, constantes médicas, pruebas realizadas y tratamiento administrado. Posteriormente deberá ser remitido de forma preferente al alergólogo para determinar cuál ha sido la causa y cómo evitarla. En muchos casos, la sospecha inicial sobre la causa de la anafilaxia no coincide con la que se concluye tras un estudio alergológico, motivo por el que este es especialmente importante. Además, el alergólogo podrá educar al paciente y a sus familiares sobre lo que deben hacer en caso de que presente una nueva anafilaxia.

Los pacientes que ya han sufrido una reacción anafiláctica previa suele reconocer los síntomas cuando se inicia una nueva anafilaxia. Debe instruirse al paciente para que pueda identificar los signos/síntomas que sugieren que está iniciando una anafilaxia, y así poner en marcha un plan de actuación que consistirá en:

- Informar a un acompañante de la situación (si es posible).
- Plantear si debe administrarse la adrenalina autoinyectable, y si es así, hacerlo inmediatamente.
- Localizar el teléfono de emergencias (112) o el servicio de urgencias más cercano.

Los pacientes deberán llevar un consigo un "kit" de emergencia, que incluya adrenalina autoinyectable. En todos los casos de pacientes que hayan sufrido una anafilaxia, debe valorarse la necesidad de llevar una placa o brazalete de alerta médica que informe sobre su alergia.

■ ¿PUEDE EL PACIENTE PONERSE LA ADRENALINA A SÍ MISMO?

Actualmente existen dispositivos de adrenalina autoinyectable que permiten que el paciente se autoadministre la adrenalina en caso de presentar una reac-



Actualmente existen dispositivos de adrenalina autoinyectable que permiten que el paciente se autoadministre la adrenalina en caso de presentar una reacción anafiláctica.

ción anafiláctica. Estos dispositivos son una especie de bolígrafos de fácil utilización y que administran una dosis de adrenalina adecuada por vía intramuscular. Existen varias dosificaciones diferentes para que puedan utilizarse tanto en adultos como en niños. Estos autoinyectores de adrenalina se prescriben a pacientes que tengan la posibilidad de presentar una anafilaxia, normalmente porque ya han presentado una previamente y no pueden estar totalmente seguros de poder evitar el alérgeno responsable.

Tanto los pacientes como sus allegados deberían recibir formación y entrenamiento acerca de la utilización del autoinyector y deberían practicar con regularidad su uso con un dispositivo de entrenamiento apropiado, de modo que sepan qué hacer en una situación de emergencia. En el caso de los niños, puede ser recomendable que en sus centros educativos estén preparados para el manejo de la anafilaxia, e incluso que custodien los autoinyectores en el propio colegio. Cuando ocurra una reacción anafiláctica, el paciente siempre deberá acudir a un centro de urgencias médicas tras la utilización de un autoinyector de adrenalina.

Algunos pacientes pueden necesitar disponer de más de un dispositivo de adrenalina autoinyectable, debido a la gravedad de la alergia (p. ej., en el caso de haber sufrido episodios de anafilaxia bifásica en el pasado) o a algunas características que predispongan a que la adrenalina haga menor efecto, como el sobrepeso.

■ ¿CÓMO BUSCA EL ALERGÓLOGO LA CAUSA DE UNA ANAFILAXIA?

Lo primero que hará el médico especialista en alergias será realizar una historia clínica muy completa. Este es el paso principal que permitirá, en la mayoría de los casos, establecer la causa. A partir de ahí, planificará una serie de pruebas que pueden consistir en unas pruebas cutáneas de alergia (pruebas de *prick* o intradérmicas), análisis de sangre, o incluso, una prueba que consista en administrar el agente sospechoso a pequeñas dosis para comprobar si se vuelve a producir la reacción (prueba de exposición controlada o de provocación). Esta última prueba no está exenta de riesgo y siempre se debe realizar en un hospital con las condiciones de seguridad necesarias para poder controlar y tratar una posible reacción.

Cuando el alergólogo haya finalizado el estudio, deberá redactar un informe para el paciente indicándole a qué es alérgico, qué debe evitar y qué debe hacer

si presenta una nueva reacción. Es importante que se realicen copias de este informe y que se remitan a los médicos que visitan al paciente. El documento original lo guardará el paciente.

■ BIBLIOGRAFÍA

- ACADEMIA AMERICANA DE ALERGIA, ASMA, E INMUNOLOGÍA. <https://www.aaaai.org/global/spanish-materials/conditions-treatments/Allergies/Anaphylaxis>. (Fecha de consulta: 5 de julio de 2020.)
- ASOCIACIÓN ESPAÑOLA DE PERSONAS CON ALERGIA A ALIMENTOS Y LÁTEX. Anafilaxia. <https://www.aepnaa.org/ver/anafilaxia>. (Fecha de consulta: 5 de julio de 2020.)
- GALAXIA. *¿Qué es la anafilaxia? Guía para pacientes*. http://www.scaic.cat/docs/consells/GUIA_ANAFILAXA_14_03_27.pdf. (Fecha de consulta: 5 de julio de 2020.)
- SEAIC. *Guía de actuación en anafilaxia: GALAXIA 2016*. <https://www.seaic.org/profesionales/galaxia>. (Fecha de consulta: 5 de julio de 2020.)

CAPÍTULO 35 La alergia al látex

Dr. Carlos Blanco Guerra

Médico especialista en Alergología. Jefe de Servicio de Alergología del Hospital Universitario de La Princesa, Madrid

Profesor asociado del Grado de Biotecnología de la Universidad Politécnica de Madrid
Presidente de la Sociedad de Madrid-Castilla La Mancha de Alergología

RESUMEN

- El látex o caucho natural es un producto vegetal procesado que, por sus propiedades elásticas, tiene múltiples aplicaciones.
- La alergia mediada por IgE al látex es muy importante, debido a su frecuencia y potencial gravedad.
- Hay determinados grupos que tienen mayor riesgo de padecer alergia al látex, como los trabajadores expuestos a látex en su medio laboral (p. ej., el personal sanitario).
- La alergia al látex se manifiesta en forma de reacciones alérgicas a los pocos minutos de la exposición al producto que contiene látex.
- El diagnóstico de la alergia al látex lo hace el alergólogo, basándose en la historia clínica, que se complementa con determinadas pruebas de alergia.
- Una vez se diagnostica al paciente de alergia al látex, el tratamiento se basa en evitar el contacto con los productos que contienen esta sustancia.
- Existe una serie de medidas útiles para prevenir la alergia al látex, como la no utilización de guantes de látex empolvados.
- Hay alergias a determinados alimentos vegetales que se asocian a la alergia al látex, lo que constituye el denominado síndrome de alergia a látex-frutas.

■ ¿QUÉ ES EL LÁTEX NATURAL?

Se conoce como látex o caucho natural a la savia lechosa de determinadas plantas que, una vez procesada, muestra unas propiedades elásticas que le confieren numerosas aplicaciones. Desde el punto de vista comercial, la principal fuente de látex natural es la *Hevea brasiliensis*, que es un árbol originario del Brasil. Por este motivo, en adelante se hará referencia únicamente al caucho natural o látex de este árbol.

Desde el punto de vista histórico, el caucho natural ya era conocido por las civilizaciones precolombinas de América Central, América del Sur y del Caribe, que lo utilizaban para fabricar prendas de vestir y juguetes, hecho que ya observaron los primeros exploradores españoles. El descubrimiento accidental por Good-year en 1839 del proceso de vulcanización, por el cual el látex es calentado en presencia de sulfuro, lo cual mejora su elasticidad y conservación, aseguró su éxito industrial. Por esa época comenzó a cultivarse la *Hevea*



Obtención de látex natural a partir de la *Hevea*.

con fines comerciales en el Sureste Asiático, región que pronto se convertiría en la principal productora de látex natural, situación que se mantiene hasta la actualidad.

■ ¿PARA QUÉ SIRVE EL LÁTEX NATURAL?

Hoy día miles de productos de uso cotidiano contienen caucho natural. Entre otros, se utiliza para fabricar globos, juguetes (pelotas, muñecas, etc.), elásticos, chupetes, tetinas, equipajes deportivos, ropa impermeable, alfombras, neumáticos, adhesivos, pinturas, suelas de zapatos, colchones, almohadas, gomas y un largo sinfín de útiles de uso diario. Además, el caucho natural también sirve para fabricar numerosos utensilios médicos, incluyendo guantes, preservativos, diafragmas, diques odontológicos, sondas, mascarillas faciales, ambúes, vendajes elásticos y otros muchos.

Gracias a los avances tecnológicos, se dispone desde hace años de productos sintéticos con propiedades muy similares al caucho natural que, de hecho, cubren en la actualidad la mayor parte de la demanda mundial de látex. Por ejemplo, en referencia a los guantes, existen productos sintéticos como el neopreno, que es virtualmente idéntico al látex natural en sus propiedades físicas. Otros productos sintéticos como el vinilo, el nitrilo o la silicona pueden, en mayor o menor medida, sustituir al látex natural. Estos productos sintéticos ocasionan muchos menos problemas de alergia. Sin embargo, el caucho natural sigue siendo

imprescindible en la sociedad moderna, debido a sus propiedades físicas óptimas y a su menor coste.

■ ¿QUÉ TIPOS DE REACCIONES OCASIONAN LOS PRODUCTOS DE LÁTEX NATURAL?

Los productos elaborados con látex natural pueden ocasionar tres tipos distintos de reacciones, atendiendo al mecanismo que las origina:

- Dermatitis (inflamación de la piel) irritativa: se caracteriza por la irritación de la piel en la zona de contacto con el producto de látex. Es debida al roce reiterado o contacto prolongado con el látex, no está mediada por ningún mecanismo inmunológico (es decir, no están implicados los sistemas de defensa del organismo) y mejora al cesar el contacto y cuidar adecuadamente la piel. Es la reacción más frecuente a los productos elaborados con látex pero, a su vez, la menos trascendente. El ejemplo característico ocurre cuando las manos se irritan por el uso continuo de guantes de látex, junto con el lavado reiterado con jabones potencialmente abrasivos.
- Dermatitis de contacto: también se caracteriza por la inflamación de la piel en la zona de contacto con látex pero, a diferencia de la anterior, está mediada por un mecanismo inmunológico de alergia de tipo IV (mediada por células o retardada). Resulta de la respuesta específica de los linfocitos (que son unas de las células de defensa) a determinados productos químicos que se le añaden al caucho en su proceso de fabricación, como el tiuram, los carbamatos, el mercaptobenzotiazol o la parafenilenodiamina. Las dermatitis de contacto por productos a base de látex se conocen desde hace muchos años y se diagnostican por medio de pruebas epicutáneas (colocación de parches en la espalda), con una batería de diversos compuestos químicos, cuyos resultados se obtienen a los 3 o 4 días de la aplicación, de ahí el nombre de *alergia retardada*. Este tipo de alergia la estudian y tratan indistintamente los dermatólogos (médicos especialistas en enfermedades de piel) o los alergólogos (médicos especialistas en enfermedades alérgicas).
- Alergia inmediata, también llamada alergia de tipo I: es la reacción adversa mediada por inmunoglobulinas de tipo E (IgE, que es un tipo concreto de anticuerpos, proteínas que utilizan nuestro sistema de defensa para identificar y neutralizar potenciales agresores) específicas contra proteínas del látex natural. Este tipo de alergia se comenzó a conocer y diagnosticar hace unos 30 años; puede causar reacciones generalizadas (que no se limitan a la zona de



Los globos son uno de los muchos productos compuestos de látex natural.

contacto, sino que pueden afectar a todo el organismo) y suele manifestarse a los pocos minutos de la exposición al producto de látex, de ahí que se denomine *alergia inmediata*. Esta alergia de tipo I o mediada por IgE es de gran importancia y a ella se hace referencia cuando se habla de forma genérica de “alergia al látex”. Este tipo de alergia es diagnosticada y tratada por los alergólogos.

■ ¿POR QUÉ ES TAN IMPORTANTE LA ALERGIA AL LÁTEX NATURAL?

La alergia mediada por IgE a las proteínas del látex natural ha demostrado ser de suma importancia en la medicina moderna, debido a los siguientes aspectos:

- Su elevada prevalencia (término que hace alusión a la proporción de individuos enfermos en un grupo): si bien la prevalencia de alergia al látex en la población general se estima por debajo del 1 %, sin embargo puede alcanzar cifras muy superiores en determinados grupos de riesgo (o predisponentes a padecer esta enfermedad, ver más abajo).
- Con respecto a la prevalencia, aunque se ha observado una reducción en los últimos años, asociada a un menor uso de guantes de látex empolvados en los países desarrollados, la pandemia de COVID-19 ha conllevado un aumento en el uso de guantes y otros productos de látex, que puede dar lugar a un repunte de esta patología.

- La potencial gravedad de las reacciones que induce: puede ocasionar reacciones alérgicas generalizadas (denominadas reacciones anafilácticas, de anafilaxia sistémica o de choque anafiláctico), que incluso comprometan la vida del paciente. Ocurren típicamente en el transcurso de exploraciones médicas, radiológicas, ginecológicas, procedimientos odontológicos o intervenciones quirúrgicas; si bien también pueden acontecer fuera del ambiente sanitario. De hecho, se estima que la alergia al látex es responsable aproximadamente de una de cada seis reacciones anafilácticas que ocurren durante las intervenciones quirúrgicas, así como de alrededor de una de cada veinte reacciones anafilácticas que se atienden en los Servicios de Urgencias.
- Su capacidad para inducir asma bronquial profesional entre trabajadores que utilizan guantes de látex: se estima que hasta uno de cada diez trabajadores que precisan guantes de látex en su medio laboral acaban padeciendo asma bronquial (crisis de dificultad respiratoria por inflamación de los bronquios). Si no se diagnostica y trata a tiempo, esta enfermedad puede ser progresiva y llegar a ocasionar pérdida irreversible de la capacidad respiratoria, e incluso incapacidad laboral transitoria o permanente.
- La asociación de alergia al látex con alergia a determinados alimentos: conocido como síndrome de alergia a látex-frutas. A raíz de la observación clínica de la asociación frecuente de alergia a determinados alimentos con la alergia al látex natural, se descubrió la existencia de reacción cruzada entre ciertos alérgenos (las proteínas que causan la alergia) del látex y de algunos frutos. Como consecuencia, aproximadamente la mitad de los pacientes alérgicos al látex pueden presentar reacciones alérgicas a alimentos, en cuyo caso su dieta debería estar exenta de ellos (ver más adelante).

■ ¿QUIÉNES ESTÁN EN RIESGO DE PADECER ALERGIA AL LÁTEX NATURAL?

Si bien cualquier persona puede llegar a ser alérgica al látex, hay grupos específicos que pesentan un riesgo mayor de padecer esta enfermedad, en concreto:

- Los niños con espina bífida (que es una malformación congénita del tubo neural): alrededor de la mitad de estos pacientes pueden tener alergia al látex. Esto es debido a que las intervenciones quirúrgicas en los primeros días de vida, que estos pacientes suelen precisar, parecen favorecer en gran medida la aparición de alergia al látex.



El personal sanitario constituye uno de los grupos de riesgo para padecer alergia al látex.

- Los trabajadores sanitarios, con una prevalencia estimada del 10 %, si bien varía en función de la distinta utilización de guantes de látex en las diferentes zonas de trabajo.
- Cualquier otro grupo de trabajadores que estén expuestos a látex natural, bien por utilizar guantes de látex en su trabajo (como personal de limpieza, de seguridad, manipuladores de alimentos, trabajadores de invernaderos, amas de casa, etc.) o por trabajar en un fábrica de productos de látex (p. ej., en fábricas de juguetes, colchones, guantes, etc.). De este modo, alrededor del 5 % de los trabajadores de invernaderos de flores, que usan guantes de ama de casa para proteger sus manos, se hacen alérgicos al látex.
- Individuos que han sido operados en múltiples ocasiones: a mayor número de intervenciones quirúrgicas, más probabilidad de padecer alergia al látex. De hecho, se estima que cerca de un 6 % de los pacientes que han sido sometidos a más de 5 operaciones son alérgicos al látex.
- Individuos alérgicos a determinados alimentos vegetales, como el plátano, el kiwi, el aguacate o la castaña, entre otros, que se asocian de manera muy significativa a alergia al látex. De tal forma que el diagnóstico de alergia a cualquiera de estos alimentos obliga a descartar una alergia asociada a látex. Esta es la base del ya mencionado síndrome de alergia a látex-frutas (ver detalles adicionales más adelante).
- Los pacientes con atopía (es decir, individuos que tienen predisposición a padecer enfermedades alér-

gicas mediadas por anticuerpos IgE, habitualmente demostrada por la presencia de pruebas cutáneas positivas a los alérgenos que sean más habituales en la zona geográfica correspondiente), tienen tres veces más posibilidades de ser alérgicos al látex que la población general.

■ ¿CÓMO SE MANIFIESTA LAALERGIA AL LÁTEX NATURAL?

Desde el punto de vista clínico, la alergia al látex se puede manifestar con cualquiera de los síntomas y signos típicos de las reacciones alérgicas mediadas por IgE. Su característica fundamental consiste en que estos ocurren a los pocos minutos de la exposición al látex, casi siempre en la primera hora tras el contacto. Es muy importante ser consciente de que incluso el paciente con la forma más leve de alergia al látex, si es operado o explorado con guantes u otros productos de látex, puede presentar una reacción tan grave que incluso llegue a poner en riesgo su vida.

Las principales manifestaciones clínicas de la alergia al látex, que pueden aparecer aisladas o en combinación, son las siguientes:

- Urticaria local: caracterizada por picor y ronchas en la zona de contacto con el producto de látex, que suele desaparecer en minutos tras cesar el contacto y lavar la zona (p. ej., ronchas en el dorso de la mano a los pocos minutos de comenzar a utilizar guantes de látex).
- Urticaria generalizada: este término hace alusión a picor y ronchas por todo el cuerpo, que aparecen de forma inmediata tras la exposición al producto de látex (p. ej., ponerse unos guantes de látex y a los pocos minutos llenarse de ronchas todo el cuerpo).
- Angioedema: consiste en la hinchazón en la zona de contacto o a distancia (p. ej., al ponerse unos guantes de látex puede hincharse la cara a los pocos minutos). En los niños alérgicos a látex, es característico el angioedema de los labios tras inflar globos; con frecuencia esta es la reacción que motiva el estudio por parte del alergólogo y el diagnóstico de la alergia al látex en la edad infantil.
- Rinoconjuntivitis: se refiere a las molestias nasales (como estornudos, picor, mucosidad, congestión nasal) y/o oculares (picor, enrojecimiento, lagrimeo) a los pocos minutos de exponerse al producto de látex. La difusión por vía aérea de los alérgenos del látex, que se unen al almidón de maíz que se utiliza para empollar los guantes u otros productos de látex, hace que la rinoconjuntivitis pueda ocurrir

sin contacto directo (p. ej., comenzar a utilizar guantes de látex y a los pocos minutos tener molestias rinoconjuntivales más o menos intensas, con o sin otros síntomas de reacción).

- Asma bronquial: se traduce en crisis de tos, operación torácica, dificultad respiratoria y sibilancias (pitidos) audibles al respirar, a los pocos minutos de contactar con el producto de látex. De nuevo, la simple inhalación de polvillo de guantes u otros productos de látex, sin necesidad de contacto directo, puede causar asma bronquial. La mayoría de los casos de asma bronquial por látex son resultado de la exposición en el medio laboral, lo que añade más trascendencia a esta enfermedad.
- Anafilaxia sistémica: reacción generalizada que afecta a más de dos órganos o sistemas, que de forma característica cursa con urticaria/angioedema, rinoconjuntivitis, asma bronquial, síntomas digestivos, etc. En su forma más grave, el denominado choque anafiláctico, se acompaña de colapso circulatorio (hipotensión, fallo cardíaco) y/o fracaso respiratorio (por crisis grave de asma bronquial o por angioedema de laringe), que comprometen la vida del paciente.

■ ¿CÓMO SE DIAGNOSTICA LA ALERGIA AL LÁTEX NATURAL?

La base para llegar al diagnóstico de una alergia al látex es la historia clínica de reacciones adversas a los pocos minutos de exponerse a productos de látex, que cursen con los síntomas y signos típicos de las reacciones mediadas por IgE, detallados anteriormente.

Todo médico general o especialista que atienda un paciente que cuente una historia sugestiva de alergia al látex, una historia de reacción alérgica que tenga causa desconocida, una posible reacción alérgica en el transcurso de un procedimiento sanitario, o bien una reacción sugestiva de alergia a las frutas relacionadas con el síndrome de alergia a látex-frutas, deberá remitir al paciente a la consulta del alergólogo para su estudio.

El alergólogo se apoya en una serie de pruebas diagnósticas, que permiten confirmar o descartar la alergia al látex, y son principalmente las siguientes:

- La prueba cutánea en *prick* (también llamada intraepidérmica) con extractos de látex: es un método diagnóstico rápido y fiable, pero no exento de riesgo, por lo que debe ser realizado bajo supervisión de un alergólogo. Consiste en la aplicación sobre la piel del antebrazo de una gota de extracto de látex, tocando la piel a través de la gota con la

punta de una lanceta. En caso de alergia, aparecerá una roncha a los pocos minutos en la zona de aplicación. Una prueba cutánea positiva no siempre implica alergia, (ni una prueba cutánea negativa conlleva siempre la ausencia de alergia), por lo que su resultado debe ser siempre interpretado por un alergólogo.

- La determinación de los niveles de IgE en un análisis de sangre frente al látex o a sus alérgenos: se trata de un método fiable, aunque más lento y costoso que la prueba cutánea. Pero, de nuevo, la determinación de IgE puede dar resultados falsos, bien sean positivos o negativos, por lo que al igual que la anterior debe ser siempre interpretado por un alergólogo.
- Las pruebas de exposición controlada (o de provocación) con látex: la más utilizada es la prueba de uso de guante, que se realiza bajo estricta supervisión médica en los Servicios de Alergia, en los que se cuenta con los medios y el personal necesarios para tratar cualquier tipo de reacción alérgica. Suele ser muy útil para resolver los casos dudosos, o aquellos en los que es especialmente relevante confirmar o descartar la alergia al látex, como por ejemplo en la alergia profesional.

■ ¿CÓMO SE TRATA LA ALERGIA AL LÁTEX NATURAL?

Con respecto al tratamiento de la alergia al látex, hay que distinguir el tratamiento de las reacciones del tratamiento de la alergia en sí.

Las reacciones alérgicas al látex se tratan como cualquier otra reacción alérgica, contrarrestando con la medicación adecuada los síntomas y signos de la reacción. Mientras que las reacciones leves suelen remitir con antihistamínicos, corticoides y/o inhaladores antiastmáticos, el tratamiento de elección para las reacciones graves es la adrenalina, también llamada epinefrina. Este último medicamento debe administrarse de forma precoz tras el inicio de la reacción, por lo que existe adrenalina autoinyectable para los pacientes con riesgo de presentar reacciones graves. El alergólogo se encargará de prescribirla a aquellos pacientes que la requieran.

Una vez diagnosticada la alergia al látex, la base del tratamiento etiológico (dirigido específicamente hacia la causa de la enfermedad) es la evitación total de cualquier exposición a látex. Esto puede resultar muy difícil dada la ubicuidad de productos a base de látex. Y es especialmente complicado en los trabajadores sanitarios.

Para los pacientes alérgicos al látex, en general, se recomienda evitar todo contacto con productos que contengan esta sustancia. Además, si precisan ser explorados u operados, debe utilizarse guantes sintéticos (de neopreno, nitrilo, etc.). El resto de material sanitario, como sondas, mascarillas, etc., también debe estar exento de látex (hay alternativas disponibles exentas de látex para las sondas, mascarillas y resto del material, elaboradas a base de neopreno, nitrilo, silicona y otros materiales sintéticos).

Cuando se trata de una alergia al látex profesional, como es el caso de los trabajadores sanitarios, además de las recomendaciones generales que acabamos de mencionar, se debe evitar la exposición a látex en el medio laboral. Esto incluye la evitación del uso de guantes de látex, utilizando en su lugar guantes no estériles de nitrilo, guantes estériles de neopreno, etc.

Por último, en España se dispone de una vacuna antialérgica para tratar la alergia al látex, que se administra por vía sublingual (debajo de la lengua) y puede mejorar el curso de esta enfermedad. Tiene unas indicaciones precisas, no siendo recomendable para todos los pacientes alérgicos, por lo que siempre debe ser un alergólogo quien decida si está indicada su prescripción.

■ ¿CÓMO SE PREVIENE LAALERGIA AL LÁTEX?

Las siguientes medidas ayudan a prevenir la alergia al látex:

- Los niños con espina bífida y otras malformaciones congénitas menos frecuentes, que se asocian con un altísimo riesgo de padecer alergia al látex, deben evitar todo contacto con él desde su nacimiento.
- Los guantes de látex solo deben utilizarse para evitar el contagio de determinados virus por parte de profesionales expuestos a fluidos biológicos, como la sangre humana. En otras palabras, colectivos profesionales como manipuladores de alimentos, trabajadores de invernaderos o amas de casa, que requieren guantes por motivos higiénicos o para proteger las manos, nunca deberían utilizar guantes de látex, debiendo emplear en su lugar guantes exentos de este material.
- Respecto al asma bronquial profesional por látex, se ha demostrado que su aparición se relaciona directamente con la utilización de guantes de látex empolvados, ya que los alérgenos de látex que pasan al aire con el polvillo y se inhalan son los responsables del desarrollo del asma bronquial por látex y de las crisis subsiguientes. La recomendación preventiva a



Parece razonable recomendar la evitación de látex en el primer año de vida (chupetes, tetinas, juguetes, etc.), ya que esta edad parece muy importante a la hora de determinar futuras alergias.

este respecto es que los guantes de látex empolvados deben dejar de utilizarse, siendo sustituidos por guantes de látex sin empolvar o guantes exentos de este material. Esta medida ha demostrado ser muy eficaz en la reducción del asma bronquial por látex.

- Los pacientes alérgicos al látex deberían llevar una pulsera o medalla con la leyenda "Alergia al Látex", y/o una copia del informe médico siempre disponible en su bolso o cartera, por si precisan asistencia urgente para que los profesionales sanitarios sean conscientes de su problema alérgico.
- A la luz de los conocimientos actuales, parece razonable recomendar la evitación de látex en el primer año de vida (chupetes, tetinas, juguetes, etc.), ya que esta edad parece muy importante a la hora de determinar futuras alergias; no obstante, por el momento no hay pruebas científicas que avalen esta recomendación.
- Para prevenir reacciones es importante el correcto etiquetado de todos los productos que contienen látex, para lo cual hay normativas específicas a nivel tanto nacional como internacional, que indican que todo producto que contenga látex natural debe indicarlo en su etiquetado.
- Productos como los colchones y las almohadas de látex deberían advertir del riesgo potencial que tienen para los pacientes alérgicos al látex (de forma paradójica, muchos de estos productos son anunciados como "antialérgicos").
- Además, se dispone de protocolos específicos para el tratamiento de los pacientes alérgicos al látex en

el medio sanitario, en urgencias, quirófanos, hospitalización, etc. De tal modo que los productos alternativos libres de látex deben estar siempre disponibles por si hay que atender a un paciente alérgico.

- También se ha demostrado la trasferencia de alérgenos de los guantes de látex a la comida, por lo que nunca debe utilizarse guantes de látex para manipular alimentos, ya que pueden ocasionar reacciones por ingestión en los pacientes alérgicos.

■ EL SÍNDROME DE ALERGIA A LÁTEX-FRUTAS

Como ya se mencionó anteriormente, cerca de la mitad de los pacientes alérgicos al látex pueden sufrir reacciones alérgicas a determinados alimentos vegetales. En concreto, se trata de frutos como los plátanos, las castañas, los aguacates, los kiwis y diversas frutas sobre todo tropicales.

Esta asociación tan llamativa se ha denominado *síndrome de alergia a látex-frutas* o de forma abreviada síndrome látex-frutas. Se explica por el gran parecido entre determinados alérgenos del látex y de los alimentos vegetales implicados en el síndrome. Como consecuencia, los anticuerpos IgE se “confunden” y reaccionan indistintamente contra el látex o contra los alimentos mencionados.

La clínica de estas reacciones alérgicas a alimentos suele ser inmediata tras su ingestión (a los pocos minutos), y cursa con los síntomas y signos propios de las reacciones alérgicas mediadas por IgE. Abarcan desde la forma más leve, el denominado *síndrome de alergia oral* (picor y enrojecimiento alrededor de la boca inmediatos tras ingerir el alimento), hasta la forma más grave de anafilaxia, pasando por cuadros moderados como urticaria, angioedema, asma bronquial, síntomas digestivos, etc.

El diagnóstico de la alergia a alimentos lo debe realizar el alergólogo. De nuevo, al igual que con la alergia al látex, se basa en la historia clínica de reacciones alérgicas a los pocos minutos de, en este caso, ingerir los alimentos. La sospecha clínica se confirma con pruebas cutáneas y determinación de anticuerpos IgE en sangre. En ocasiones, es preciso recurrir a pruebas de provisión oral con los alimentos (ingestión bajo supervisión por parte del alergólogo), para confirmar o descartar el diagnóstico de sospecha.

Una vez diagnosticada la alergia a los alimentos, se debe seguir dieta exenta de aquellos alimentos a los que cada paciente es alérgico. De momento, no se dispone de tratamientos curativos para este tipo de alergia.



Ciertas alergias a frutos se asocian con alergia al látex.

La trascendencia de este síndrome clínico es doble:

- Por un lado, a todo paciente alérgico al látex se le debe realizar un estudio para descartar alergia a alimentos vegetales y, de este modo, prevenir reacciones alérgicas a alimentos, que puedan ser potencialmente graves.
- Y, por otro lado, en todo paciente que consulta por alergia a los alimentos vegetales implicados con mayor frecuencia en el síndrome, se debe sospechar y descartar una posible alergia a látex subyacente. De esta forma, se previene que ocurran reacciones alérgicas potencialmente graves en el transcurso de procedimientos sanitarios a los que podría tener que someterse algún día.

■ BIBLIOGRAFÍA

- AAAAI (SOCIEDAD AMERICANA DE ALERGIA, ASMA E INMUNOLOGÍA). <https://www.aaaai.org/global/spanish-materials/conditions-treatments/allergies/latex-allergy-tips-to-remember>.
- AEPNA (ASOCIACIÓN ESPAÑOLA DE ALÉRGICOS A ALIMENTOS Y LÁTEX). <https://www.aepnaa.org/>.
- BLANCO GUERRA, C., y S. QUIRCE GANCEDO, eds. *Alergia al látex*. Barcelona: MRA ediciones, 2002.
- BLANCO GUERRA, C., S. QUIRCE GANCEDO, B. DE LA HOZ CABALLER, A. NIETO GARCÍA, y A. TABAR PURROY. «Reacciones de hipersensibilidad al látex del árbol del caucho». En A. Peláez Hernández e I.J. Dávila González, eds. *Tratado de Alergología*. Madrid: Ergon, 2007, 1.657-1.680.
- SEAIC (SOCIEDAD ESPAÑOLA DE ALERGOLOGÍA E INMUNOLOGÍA CLÍNICA). <http://www.seaic.org>.

CAPÍTULO 36

La alergia a las abejas, a las avispas y a otros insectos

Dr. Alfonso Miranda Páez

Médico especialista en Alergología. Facultativo especialista de Área del Servicio de Alergología del Hospital Universitario Carlos Haya, Málaga. Alergólogo del Hospital Quirón, Málaga
Excoordinador del Comité de Alergia a Veneno de Himenópteros de la Sociedad Española de Alergología e Inmunología Clínica
Expresidente de la Sociedad Andaluza de Alergología (Alergosur)

RESUMEN

- La alergia al veneno de avispas y abejas es un problema relativamente frecuente, pudiendo verse afectada por reacciones sistémicas entre el 0,3 y 7,5 % de la población europea.
- Aunque la variedad de especies de avispa existente es muy grande (más de 15.000), en el continente europeo hay dos especies prevalentes, los *Polistes* también conocidos como tabarros, que anidan en colmenillas de 40-80 individuos, en cornisas, tejados, etc. y que existen desde primavera a inicios de agosto, y las *Vespulas*, o avispas terrizas, que viven en colmenas de varios miles de individuos construidas en el suelo, y a cuyas picaduras podemos estar expuestos desde primeros de agosto a inicios de invierno.
- Con el tratamiento inmunoterápico específico (vacuna de veneno) en pacientes alérgicos que padecen reacciones sistémicas, se consigue que puedan tolerar futuras picaduras.

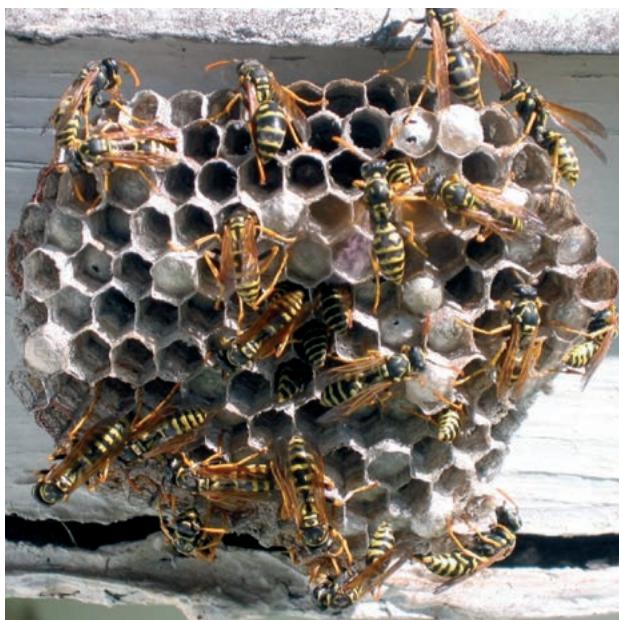
■ ¿QUÉ INSECTOS PUEDEN PRODUCIR ALERGIA?

En nuestro medio hay diversos insectos que pueden provocar reacciones alérgicas, fundamentalmente las abejas y las avispas, que junto con las hormigas son los himenópteros. Otros insectos, como veremos al final de este capítulo, también pueden producir reacciones, las más de las veces por mecanismo irritativo, como sucede con la procesionaria del pino o los mosquitos, si bien estos presentan una enzima en sus glándulas salivares, que en algún paciente podría desencadenar reacciones propiamente alérgicas. Las arañas no son insectos, pero frecuentemente causan reacciones similares, irritativas, aunque de tipo local.

■ ¿QUÉ TIPOS DE REACCIONES PUEDEN PRODUCIR LOS HIMENÓPTEROS?

Tras las picaduras de estos insectos se pueden producir varios tipos de reacciones; unas se originan por mecanismos no inmunológicos, y otras, las alérgicas propiamente dichas, por mecanismo inmunológico. Las manifestaciones clínicas de ambas son a veces similares.

Las reacciones no inmunológicas son respuestas de los tejidos a los componentes farmacológicos y enzimáticos contenidos en el veneno del insecto. Suelen ser locales, y aparecen entre 24 y 48 horas posteriores a la picadura, con un área inflamatoria alrededor de la picadura de un diámetro inferior a 10 cm; se acompañan



Colmena de tabarros (*Polistes dominula*).

de dolor más o menos intenso, y a veces, sobre todo en extremidades, son más extensas, originando cuadros de inflamación del tejido celular subcutáneo, y requieren tratamiento médico urgente. En raras ocasiones son reacciones generalizadas, siendo de carácter leve.

Las reacciones alérgicas pueden ser locales (RL), con picor, dolor e hinchazón en la zona de la picadura y molestas, pero sin revestir gravedad; o reacciones sistémicas (RS), con síntomas, no solo limitados a la zona, sino que se generalizan y afectan a todo el cuerpo, pudiendo llegar a ser graves, e incluso mortales. Para establecer un tratamiento con hiposensibilización específica (inmunoterapia) a los pacientes y conseguir rápidamente tolerancia frente a futuras picaduras, con una eficacia cercana al 100 %, es fundamental conocer y saber diagnosticar este tipo de alergia.

■ ¿QUÉ SON LOS HIMENÓPTEROS?

Dentro del reino animal, los himenópteros pertenecen a una de las clases de artrópodos invertebrados con "patas articuladas"); son insectos que se clasifican en órdenes, y uno de ellos es el orden *Hymenóptera*, término procedente del griego ("hymen", membrana y "pteros", alas) y que, en consecuencia, significa "alas membranosas". Los himenópteros están constituidos por tres grandes superfamilias: las abejas, las avispas y las hormigas, todos ellos suman alrededor de 200.000 especies. Las tres superfamilias pueden provocar reac-

ciones alérgicas graves en el ser humano. En nuestro continente los himenópteros más problemáticos son los véspidos (avispas) y los ápidos (abejas y abejorros), que presentan muchas diferencias entre sí. Los véspidos son carnívoros, especialmente en la nutrición de sus larvas, mientras que los ápidos optan por el vegetarianismo, aprovechando el néctar y el polen de las flores. El aguijón de las avispas es liso, con lo que un mismo individuo puede picar varias veces, cosa que no ocurre con las abejas, en estas es aserrado y permanece en el punto de picadura una vez clavado.

Los géneros de véspidos más abundantes y más relevantes desde el punto de vista alérgico, son el género *Vespa* (avispones), el género *Vespula*, y el género *Polistes*. Dentro de los ápidos, los géneros más importantes son *Bombus* (abejorros) y, sobre todo, *Apis mellifera*, abeja de la miel.

Algunas especies de hormigas como la *Solenopsis invicta*, son responsables de reacciones graves en el continente americano. En Málaga se describió un caso de reacción sistémica grave en una empleada de un vivero que había manejado maderas importadas de Sudamérica, que traían algunas de estas hormigas.

■ ¿PARA QUÉ SIRVEN LAS ABEJAS?

La abeja de la miel (*Apis mellifera*) es un insecto muy evolucionado que vive en sociedad, formando colmenas, donde hay una hembra conocida como reina, que



Abeja (*Apis mellifera*).

es la madre de todas las abejas, unas 30.000 o 60.000 obreras, dependiendo de la época del año, y un pequeño número de machos o zánganos; las obreras crían a los miembros jóvenes, para lo que producen cera con la que fabrican el panal, y miel como alimento. Para elaborar la miel, las obreras recolectan polen de flor en flor, contribuyendo además a la polinización de las plantas.

Los abejorros o *Bombus* pertenecen a la superfamilia de las abejas y son de mayor tamaño (2-3 cm). Se utilizan en agricultura para la polinización de verduras en los invernaderos. Otro tipo de abejorro, más frecuente en zonas costeras, es la *Xilocopa violacea*, llamada así por su color oscuro violáceo; suelen hacer nidos de pocos individuos en cañas huecas situadas en playas o arroyos, incluso en desagües de aparatos de aire acondicionado.

■ ¿SON IGUALES TODAS LAS AVISPAS?

Las avispas (superfamilia vespoidae, o véspidos), son todas relativamente parecidas en cuanto a su aspecto morfológico, pero hay descripciones más de 15.000 especies de avispas en todo el mundo.

En España y en general en toda Europa las avispas predominantes son fundamentalmente de tres tipos o géneros, *Polistes*, *Vespula* y, mucho menos frecuente, *Vespa*. La *Vespa crabro* o avispa negra es una avispa que suele habitar en sierras sobre todo del área mediterránea, y forman sus colmenas en troncos huecos; son agresivas y depredadoras de otras avispas.

Los *Polistes* son las avispas que vemos desde el inicio de la primavera, hasta mitad de verano, por los alrededores de, charcas, y sobre todo piscinas, donde las picaduras accidentales son frecuentes; se les conoce vulgarmente como "tabarros", forman colmenillas (*tabarreras*), en tejados, rincones de techos, etc., de 30 a 70 individuos. Existen numerosas especies, pero son dos, con diferencia, las que predominan en toda Europa: *Polistes dominula* (con mayor presencia) y *Polistes gallicus*, que incluso llegan a coexistir a veces en la misma tabarrera.

La otra avispa predominante en España, y sobre todo en Centro y Norte de Europa, es la *Vespula germanica* (la *Vespula vulgaris*, es casi idéntica también abundante); se la conoce de forma vulgar como terrenos, porque forman colmenas o nidos, bajo tierra, de varios miles de individuos; suelen aparecer en agosto y resisten mejor las inclemencias climatológicas, sobreviviendo hasta ya iniciado el invierno.

Entre ambas avispas hay rasgos muy fáciles de diferenciar; así, los *Polistes* o tabarros tienen en la parte de dibujo amarillo y negro un estrechamiento suave



Bombus terrestris.

y progresivo, que en las *Vespula* es muy marcado y brusco; los *Polistes* tienen un vuelo lento, y siempre llevan las patas traseras colgando.

Hay otros véspidos en la Península de importancia incierta; así, por ejemplo, el *Sceliphron destillatorium*, descrito en Málaga y provincias del sudeste, es una especie solitaria, originaria del sudeste asiático, que se puede ver de primavera a finales de verano. En los dos últimos años, ha aparecido otra avispa, también procedente Asia, en el norte de España, la *Vespa velutina*, depredadora de abejas, y que ha causado estragos en la apicultura de aquellas zonas.

■ ¿POR QUÉ OCASIONAN REACCIONES ALÉRGICAS LOS HIMENÓPTEROS?

Las hembras de las avispas y las abejas tienen el aparato ovopositor transformado en aguijón, que usan tanto para atacar como para defenderse de sus potenciales enemigos; al clavarlo, inyectan un veneno, rico en enzimas y otras proteínas que, en la mayoría de casos, produce una reacción tóxica no inmunológica, local y más o menos intensa. En una pequeña proporción de las personas expuestas al veneno de himenópteros, después de una primera picadura se producen anticuerpos de la inmunoglobulina E (IgE), y si la persona es picada en una segunda ocasión por la misma clase de insecto, el veneno interacciona con este anticuerpo específico, desencadenando la liberación de sustancias que causan la reacción alérgica.



Vespa germanica.

■ ¿LA ALERGIA A LAS PICADURAS DE HIMENÓPTEROS ES UNA ENFERMEDAD NUEVA?

Es algo que se conoce desde la antigüedad, así en los jeroglíficos de la tumba del faraón Menes queda reflejada su muerte debida a la picadura de una avispa, hacia el año 2621 a.C.

En las primeras décadas del siglo XX aparecen las primeras publicaciones en revistas científicas que hacen referencia a alergia a insectos, y lo hacen concretamente en relación a los mosquitos y las abejas; el primer estudio que demuestra que una vacuna con veneno de abeja previene la reacción sistémica generada por una picadura en un paciente alérgico es relativamente moderno (1978), y se debe a investigadores del Hospital Johns Hopkins de Baltimore (Estados Unidos).

■ ¿ES FRECUENTE ESTE TIPO DE ALERGIA?

Se estima que entre el 56,6-94,5 % de la población general, alguna vez a lo largo de la vida, padecerá una picadura de himenóptero. En la actualidad, las reacciones alérgicas por picaduras siguen siendo un problema médico serio. Según estudios epidemiológicos europeos, entre el 0,3 y el 7,5 % de la población adulta, y el 3,4 % de los niños, puede padecer una reacción alérgica sistémica, tras la picadura de un avispa o abeja, y el 2,4-26,4 %, reacciones alérgicas locales. La

población rural presenta un riesgo superior de padecer reacciones por el hecho de estar más expuesta a las picaduras de estos insectos. Las reacciones locales (hinchazón, enrojecimiento y picor en el punto de la picadura) se producen con una elevada frecuencia, aunque en la mitad de los casos estas son debidas a un mecanismo tóxico no inmunológico.

La prevalencia de verdadera sensibilización varía entre el 15-25 % de la población, si bien en grupos especialmente expuestos como los apicultores y sus familiares, esta puede alcanzar el 36 %. Entre el 30-40 % de los individuos que han sufrido una picadura, se sensibilizan, aunque en la mitad de los casos dejan de serlo en los 2-3 años siguientes.

En un estudio realizado en España, entre la población rural, mediante cuestionario, pruebas cutáneas y determinación de IgE específica, se detectó una prevalencia del 2,3 % de reacciones sistémicas. Según estudios realizados en el sureste de España en algunas zonas rurales, alrededor del 20 % de la población tienen anticuerpos tipo IgE específica contra el veneno de avispa o abeja. En apicultores, la tasa de reacciones sistémicas puede llegar al 42 %. Según estos datos, solo el 5-15 % de pacientes alérgicos al veneno de himenópteros es en realidad susceptible de padecer una reacción alérgica generalizada.

■ ¿QUÉ MECANISMOS SON LOS RESPONSABLES DE QUE SE EXPERIMENTE UNA ALERGIA TRAS UNA PICADURA DE HIMENÓPTERO?

Como en cualquier otra reacción alérgica, en la alergia a veneno de insectos interviene el sistema inmunitario, mediante la generación de una respuesta del tipo hipersensibilidad inmediata o mediada por IgE.

En una primera picadura, proteínas (la fosfolipasa A2, antígeno 5 y otras) que han sido inoculadas en el veneno, son digeridas y procesadas por unas células llamadas células presentadoras de antígeno (CPA), para ser luego presentadas a los linfocitos T; estos a su vez producirán una serie de sustancias (o citoquinas), que ordenarán a los linfocitos B la producción de inmunoglobulinas de tipo IgE, específicamente dirigidas contra las proteínas del veneno. Estos anticuerpos específicos se fijarán en las superficies celulares de los mastocitos existentes bajo la piel y las mucosas. En una segunda picadura, las proteínas del veneno se combinarán con estos anticuerpos IgE, y occasionarán la desgranulación del mastocito y la liberación de histamina, triptasa y otros muchos mediadores responsables directos o indirectos de la reacción alérgica.

■ ¿CUÁLES SON LOS SÍNTOMAS DE LAS REACCIONES ALÉRGICAS POR PICADURAS DE HIMENÓPTEROS?

En la mayor parte de los individuos alérgicos a estos venenos, la reacción habitual suele ser de tipo local; aparece una gran hinchazón en la zona de la picadura de más de 10 centímetros de diámetro, acompañada de intenso dolor, picor, y enrojecimiento, todo esto de forma inmediata a la picadura, aunque a veces sucede a las pocas horas pudiendo durar entre 2 y 7 días (reacciones locales tardías). En otras ocasiones tienen lugar reacciones sistémicas, cuyos síntomas se inician a los pocos minutos de producirse la picadura. Estas reacciones en muchos casos revisten poca gravedad, serían las urticarias generalizadas, que se pueden acompañar de angioedema, es decir hinchazón de cualquier área facial (párpados, labios, etc.); aunque otras veces pueden llegar a poner en riesgo la vida del paciente (las reacciones anafilácticas afectan a varios órganos y sistemas). Los primeros síntomas son, por lo general, cutáneos (intenso picor, calor generalizado, eritema, urticaria con o sin angioedema), y se asocian en gran medida a cuadros de ansiedad, seguidos de tos, dificultad para respirar, opresión en el pecho, dolores abdominales, náuseas, vómitos, relajación de esfínteres (incontinencia de orina y diarrea), calambres uterinos, palpitaciones y colapso circulatorio o edema pulmonar. En algunas personas se presenta siempre el mismo cuadro clínico anafiláctico en picaduras futuras; sin embargo, en otras la gravedad es creciente.

Aunque no es lo más habitual, las reacciones sistémicas pueden llegar a ser mortales; así, en EE. UU. se producen al menos 40 muertes por año debidas a esta causa, y en Francia entre 16 y 38 muertes por año. En general, se estima una mortalidad en torno a 0,03-0,48 fallecidos por millón de habitantes y año. De estos, gran parte se produce en los primeros 30 minutos tras la picadura, sin que, en la mayoría de los casos, se haya dispuesto de adrenalina ni atención médica. La mortalidad por estas reacciones alérgicas está infraestimada, debido a que no se llegan a reconocer las picaduras entre los casos descritos con causas de muerte inexplicables.

■ ¿CUÁLES SON LOS FACTORES DE RIESGO PARA PADECER UNA REACCIÓN ALÉRGICA GRAVE?

La exposición a picaduras es el más importante; esto ocurre sobre todo en quienes viven en un medio rural. Además, un factor de riesgo para padecer una reacción



Vespa crabro.

aguda es la gravedad de una reacción previa; cuanto mayor haya sido esta, mayor es la probabilidad de que se repita o sea aún más grave. La coexistencia de la enfermedad llamada mastocitosis constituye también un importante factor de riesgo.

■ ¿CÓMO SE PUEDE LLEGAR A ESTABLECER EL DIAGNÓSTICO DE ESTE TIPO DE ALERGIAS?

El diagnóstico de alergia al veneno de himenópteros se basa en la historia clínica y en la determinación de sensibilización alérgica frente al veneno, lo cual se consigue mediante pruebas cutáneas y determinación de IgE específica. En la historia clínica interesan todos los detalles en torno a la reacción: época del año, lugar donde ocurrió, si se identificó al insecto causante por parte del paciente, el tipo de insecto responsable, si dejó agujón clavado, etc. Las pruebas cutáneas se realizan al menos dos semanas después de la picadura para evitar falsos negativos. Las más utilizadas son las pruebas cutáneas intradérmicas, con diluciones progresivas de veneno. Requieren personal experimentado, pues entraña cierto riesgo de reacciones alérgicas. La IgE específica es algo menos sensible que las pruebas cutáneas, pero no entraña ningún riesgo, y se usa siempre de forma complementaria. En muchos de estos insectos (*Bombus*, *Vespa crabro*) no se dispone de veneno para pruebas cutáneas, y el diagnóstico solo se puede hacer por determinación de IgE específica en sangre.

■ SI SE ES ALÉRGICO A LAS ABEJAS ¿SE ES TAMBIÉN ALÉRGICO A LAS AVISPAS?

Se puede ser alérgico a ambas, pero no es lo habitual. El alérgeno mayor del veneno de abeja (fosfolipasa A2) se parece muy poco a la fosfolipasa que contienen los venenos de las avispas. Sin embargo, algunas personas que solo sufren reacción al veneno de un insecto, pueden presentar en las pruebas diagnósticas sensibilización a más de un veneno. Esto puede ocurrir por un fenómeno de reactividad cruzada o porque exista una doble sensibilización. Sigue que tanto los venenos de abeja como de avispas, además de las proteínas alergénicas propias, contienen azúcares comunes, frente a los que también es posible desarrollar IgE específica; de forma que un 10-30 % de todas las personas alérgicas al veneno de himenópteros pueden manifestar doble positividad en las pruebas diagnósticas por este motivo. En la práctica, la reactividad cruzada entre avispas y abejas es débil y poco relevante.



Polistes dominula.

■ SI SE ES ALÉRGICO A LAS AVISPAS ¿HAY QUE ESPERAR REACCIONES ALÉRGICAS TANTO DE LAS PICADURAS DE TABARROS (POLISTES) COMO DE TERRIZOS (VESPULA)?

No necesariamente, aunque en el caso de la alergia a véspidos, por un lado, existe una alta reactividad cruzada entre las distintas especies de *Polistes*, y, por otro lado, entre los subgéneros *Vespa*, *Vespula* y *Dolichovespula*. Además, a menudo se obtienen resultados positivos para los dos géneros más habituales, *Vespula* y *Polistes*, que pueden ser debidos al parecido entre proteínas de ambos venenos, como el antígeno 5(Ag 5) o la hialuronidasa. En términos generales se puede afirmar que de cada 10 pacientes alérgicos a *Polistes*, aproximadamente 3-4 lo serán también a *Vespula*.

■ ¿CÓMO SE TRATAN LAS REACCIONES A PICADURAS DE VENENO DE HIMENÓPTEROS?

Lo primero que hay que hacer es extraer el aguijón sin exprimirlo (en caso de tratarse de la picadura de una abeja) y alejarse del área donde haya ocurrido la picadura para impedir un ataque masivo, dado que cuando una avispa pica libera una feromona que incita a otros miembros de la colonia a picar. Las reacciones locales se tratan mediante la aplicación de frío en la zona de la picadura, antihistamínicos y corticoides tópicos o

sistémicos. Las reacciones sistémicas se tratan según el protocolo habitual de la anafilaxia (v. capítulo 34). Si una persona ha padecido ya alguna reacción sistémica por picaduras, es conveniente que lleve siempre consigo adrenalina autoinyectable en jeringa precargada para inyección intramuscular de 0,15-0,30 ml en niños y 0,30-0,60 ml en adultos, por si ocurren nuevos ataques.

■ ¿SE PUEDE CURAR LA ALERGIA AL VENENO DE HIMENÓPTEROS?

La respuesta es sí. La eficacia de la inmunoterapia específica, o vacunación con extractos de veneno de himenópteros, está ampliamente demostrada. El fundamento de este tratamiento va a conducir a una disminución de la producción de IgE contra el veneno, y a un aumento de otro tipo de anticuerpo (de clase IgG) contra él, llamado por ello anticuerpo bloqueante. La vacunación proporciona unos niveles de protección tras nuevas picaduras cercanos al 100 %, si bien requiere de un cierto tiempo, puede tener efectos adversos graves, aunque estos no son frecuentes, y precisa de personal experimentado.

Esta inmunoterapia es el único tratamiento capaz de prevenir futuras reacciones sistémicas; esta indicada en niños y adultos que hayan padecido alguna reacción sistémica moderada o grave, con síntomas cutáneos y respiratorios o cardiovasculares, y siempre que se demuestre un mecanismo dependiente de la

IgE; tambien se puede considerar en adultos con solo síntomas cutáneos, pero con alto riesgo de reexposición y/o empeoramiento en su calidad de vida. La duración convencional del tratamiento es de 3 a 5 años, tras los cuales más del 90 % de los tratados toleran una picadura del insecto sin reacción alguna. El efecto terapéutico es duradero, de modo que incluso 10 años después del fin de la inmunoterapia, alrededor del 90 % de los pacientes sigue estando protegido.

■ ¿PRODUCEN REACCIONES ADVERSAS LAS VACUNAS DE VENENO DE HIMENÓPTEROS?

En la mayoría de los casos no; solo alrededor del 15 % de pacientes sufren reacciones locales llamativas (> 5 centímetros de diámetro), y muy rara vez reacciones sistémicas (del 3 al 10 % de todos los individuos tratados) de escasa gravedad, sobre todo con veneno de abeja, y que con la estrategia de fraccionar en dos la dosis de mantenimiento, estas no suelen producirse. En cualquier caso, este tipo de tratamiento requiere personal especializado, y suele llevarse a cabo en unidades específicas, o al menos en entornos clínicos que dispongan de todas las medidas de tratamiento de posibles reacciones alérgicas.

■ ¿HAY ALGUNA ESTRATEGIA PARA PREVENIR LAS PICADURAS DE ABEJAS Y AVISPAS?

Estos insectos pican solo como defensa, para ellos mismos o de sus nidos. La mayoría de las picaduras tienen lugar entre los meses de abril y octubre. Les atrae la fragancia de las flores, los colores brillantes e intensos, la superficie de aguas tranquilas; por tanto, si se quieren evitar estos accidentes se debe procurar no usar ropa de colores vivos ni perfumes muy fuertes durante la época de mayor actividad. Las avispas son también atraídas por la presencia de zumos y líquidos azucarados. Las recomendaciones generales para prevenir las picaduras durante las épocas de mayor actividad (de abril a octubre) son:

- No acercarse a colmenas, panales de abejas, ni a nidos de avispas.
- En las piscinas procurar no pisar avispas por los alrededores de las duchas, donde acuden a beber.
- Usar ropa de colores poco llamativos y no usar perfumes cuando se acuda al campo.

- Abstenerse de caminar por huertos o campos con abundantes flores.
- Durante la época de calor, si se bebe algún líquido azucarado, comprobar que no haya abejas o avispas en los bordes del recipiente.
- Si una abeja o avispa se posa sobre alguna parte de nuestra anatomía, no intentar matarla ni espantarla; es mejor permanecer quieto o hacer solo movimientos lentos hasta que se aleje.

■ ¿QUÉ OTROS INSECTOS PRODUCEN ALERGIA?

Los mosquitos (*Culex pipiens* es la especie más común en nuestro medio) suelen producir reacciones locales de tipo inmediato, seguidas de una inflamación de la zona 2-6 horas después, que persiste 24-48 horas; en la mayoría de los casos la reacción se produce por un mecanismo irritativo, aunque la saliva del mosquito tiene componentes proteicos capaces de inducir una verdadera alergia, desde reacciones ampollosas locales, hasta reacciones anafilácticas en casos extremadamente raros. La procesionaria del pino (oruga del lepidóptero nocturno *Thaumetopoea pityocampa*) tiene pelos urticantes, que pueden ser transportados por el viento y producir conjuntivitis y dermatitis de forma inespecífica. Las pulgas (*Pulex irritans*) son parásitos externos que se alimentan de la sangre de vertebrados, y pueden causar reacciones probablemente inmunológicas, que abarcan desde pápulas eritematosas, hasta erupciones urticariales o vesiculosas.

■ BIBLIOGRAFÍA

- ADKINSON JR, N. F., B. S. BOCHNER, W. W. BUSSE, S. T. HOLGATE, R. F. LEMANSKE JR y F. ESTELLE R. SIMONS. *Middleton's Allergy Principles & Practice*. 7th ed. San Louis: Mosby, 2009.
- COMITÉ DE ALERGIA A VENENO DE HIMENÓPTEROS. SOCIEDAD ESPAÑOLA DE ALERGOLOGÍA E INMUNOLOGÍA CLÍNICA-SEAIC. <http://www.alergiaabejasyavispas.com>.
- MIRANDA, A., S. FERNÁNDEZ, P. GUARDIA, y F. FLORIDO. *Manual de Alergología*. 2.^a ed. GlaxoSmithKline; 2015.
- MÜELLER, U. *Insect sting allergy: Clinical picture, diagnosis and treatment*. Stuttgart y New York: Gustav Fischer, 1990.
- PÉREZ-SANTOS, C. *Alergia a animales*. Barcelona: IATROS Edicions, 1995.
- STURM, G. J., E. M. VARGA, G. ROBERTS, H. MOSBECH, M. B. BILÒ, C. A. AKDIS, et al. «EAACI guidelines on allergen immunotherapy: Hymenoptera venom allergy». *Allergy*, 73 (2018): 744-764.

CAPÍTULO 37 Enfermedades alérgicas raras

Dra. Alicia Prieto García

Médico especialista en Alergología. Servicio de Alergia del Hospital Universitario Gregorio Marañón, Madrid

RESUMEN

- Las mastocitosis son un grupo de enfermedades causadas por un aumento del número de mastocitos en diferentes órganos o tejidos como la piel, la médula ósea o el tracto digestivo.
- El angioedema hereditario es una enfermedad genética caracterizada por producir ataques recurrentes de angioedema que dan lugar a edema en el tejido subcutáneo o submucoso y afectan a la piel, al aparato digestivo o al respiratorio.
- La esofagitis eosinofílica es una enfermedad inflamatoria crónica eosinofílica que afecta la motilidad y/o la función del esófago. Se asocia a otras enfermedades alérgicas como la rinitis, el asma o la alergia a alimentos.

■ ¿QUÉ ES UNA ENFERMEDAD RARA?

Se llaman así por su baja prevalencia. En Europa se considera una enfermedad rara cuando afecta a menos de 5 de cada 10.000 habitantes. Debido a su baja frecuencia, pueden ser menos conocidas y, por ello, existir un retraso en su diagnóstico y en su adecuado tratamiento.

■ ¿QUÉ ES LA MASTOCITOSIS?

La mastocitosis es un grupo de enfermedades causadas por un aumento en el número de mastocitos en tejidos como la piel, la médula ósea o el tracto digestivo. Los mastocitos, o células cebadas, son células del sistema inmunitario, nuestro sistema de defensa. Contienen gránulos que almacenan histamina, triptasa y otros mediadores químicos. Cuando el mastocito se activa libera estos mediadores y otros sintetizados de

novo, causando los síntomas de las reacciones alérgicas. La mastocitosis puede aparecer en la infancia, desde el nacimiento hasta los 3-4 años de edad, o en la edad adulta. Mientras que en los niños se afecta solo la piel (mastocitosis cutánea) en el adulto se produce afectación de otros órganos incluida la médula ósea (mastocitosis sistémica).

■ ¿QUÉ ES LA MASTOCITOSIS CUTÁNEA?

Se produce en el 100 % de las mastocitosis en la infancia y en el 80 % de las del adulto. En la infancia tiene una evolución favorable, ya que, en muchos casos, pero no en todos, las lesiones desaparecen en la pubertad. La variedad más frecuente es la mastocitosis cutánea maculopapular, también llamada *urticaria pigmentosa*. Las lesiones son fijas, de coloración rojiza marronácea, se encuentran de forma predominante en el tronco, cuello y extremidades, en número variable.



Figura 1. Mastocitosis cutánea en adulto

Típicamente en el adulto son pequeñas y monomorfas (figura 1), mientras que en el niño son polimorfas, de diferentes tamaños y formas, con lesiones nodulares o en placas.

De presentación habitualmente en la infancia son la mastocitosis cutánea difusa y el mastocitoma solitario. La primera forma es muy infrecuente, con afectación generalizada de toda la piel, que a veces presenta aspecto ampolloso y que puede acompañarse de síntomas sistémicos más graves por liberación de mediadores del mastocito (hipotensión, dolor abdominal, diarrea, irritabilidad, falta de atención). El mastocitoma solitario es la forma más frecuente en los niños: presenta una lesión única (a veces dos o tres), sobreelevada, de color rojizo, marronáceo o amarillento. También se resuelven espontáneamente durante la infancia.

Una característica patognomónica de la mastocitosis cutánea es el *signo de Darier*: las lesiones responden a la presión, de forma que con la fricción se convierten en habones. Debe evitarse en el mastocitoma y en las lesiones nodulares de los niños, ya que puede provocar liberación masiva de mediadores mastocitarios y episodios de hipotensión.

■ ¿EN QUÉ CONSISTE LA MASTOCITOSIS SISTÉMICA?

La mastocitosis sistémica aparece habitualmente en la edad adulta. Está relacionada con una proliferación anormal de mastocitos en diferentes tejidos, incluida la

Tabla 1. Síntomas en la mastocitosis sistémica por aparatos, debidos a la liberación de mediadores mastocitarios

Cutáneos	Picor, enrojecimiento
Digestivos	Diarrea, dolor abdominal
Cardiovasculares	Mareo, pérdida de conciencia
Neuropsiquiátricos	Cefalea, irritabilidad, insomnio, déficit de atención
Óseos	Fracturas patológicas (osteoporosis)

médula ósea, con o sin afectación cutánea. En la gran mayoría de casos (90 %) se trata de mastocitosis sistémicas indolentes, a las que nos vamos a referir; son formas de buen pronóstico, en las que el aumento de mastocitos es pequeño y los pacientes tienen una esperanza de vida normal. Otras formas como la mastocitosis sistémica agresiva o la leucemia mastocitaria, de mal pronóstico, son muy infrecuentes. En ellas se produce una invasión por parte de los mastocitos de la médula ósea, hígado, bazo, ganglios linfáticos o hueso, afectando la función de dichos órganos.

En las formas indolentes, la sintomatología depende de la liberación de mediadores del mastocito y su acción sobre los diferentes órganos afectos (tabla 1). La manifestación cutánea es la más común (90 %), con picor y episodios de enrojecimiento. En una cuarta parte de los casos se producen episodios de anafilaxia, inducidos por la liberación masiva de mediadores presentes en los mastocitos: histamina, triptasa, leucotrienos y prostaglandinas. Son más frecuentes en el adulto (22 %, en niños 6 %), en varones y especialmente en pacientes sin afectación cutánea (hasta un 50 %). Es importante vigilar la aparición de osteoporosis para evitar posibles fracturas óseas patológicas.

■ ¿QUÉ FACTORES PUEDEN DESENCAJENAR SÍNTOMAS EN LA MASTOCITOSIS?

Diversos factores pueden desencadenar liberación de mediadores del mastocito:

- Factores físicos: calor, frío, fricción de las lesiones cutáneas.
- Factores emocionales: estrés, ansiedad.
- Comidas picantes, alcohol.
- Fármacos: antiinflamatorios no esteroideos (AINE), opiáceos como la morfina o codeína, fármacos usados en la anestesia general o local, contrastes iodados.

- Venenos de abeja o avispa
- Niños: irritabilidad, dentición, vacunas, infecciones víricas.

■ ¿SE RELACIONA LA MASTOCITOSIS CON LA ALERGIA A PICADURAS DE ABEJA O AVISPA?

La mayoría de los pacientes alérgicos a las abejas o avispas no tienen mastocitosis, pero si es muy característica la asociación de reacciones alérgicas graves por picadura de abeja o avispa, generalmente en varones y que cursan con hipotensión o pérdida de conciencia, y la mastocitosis sistémica indolente. Típicamente son pacientes sin mastocitosis cutánea, con baja carga mastocitaria, no presentan síntomas fuera de los episodios de picaduras y son formas con un buen pronóstico. En estos pacientes se realizan pruebas de alergia a abeja y avispa igual que en la población sin mastocitosis y se deben tratar con vacunas específicas. Estas son seguras y eficaces para prevenir nuevas reacciones alérgicas a picaduras futuras de abeja o avispa y deben mantenerse de por vida en los pacientes con mastocitosis.

■ ¿CÓMO SE DIAGNOSTICA LA MASTOCITOSIS?

Para el diagnóstico de la mastocitosis cutánea se requiere una biopsia de la piel en la que se demuestre la presencia de acúmulos de mastocitos en la dermis.

Para establecer el diagnóstico de mastocitosis sistémica es necesaria la realización de una biopsia de médula ósea. En los pacientes que no tienen afectación cutánea, se dispone de una herramienta clínica (Score de la REMA) que valora síntomas y mide la triptasa en la sangre para determinar qué pacientes son altamente sospechosos de padecer mastocitosis y precisan biopsia de médula ósea. La Organización Mundial de la Salud (OMS) ha establecido para el diagnóstico un criterio mayor (la presencia de infiltrados densos de más de 15 mastocitos en la médula ósea) y cuatro criterios menores: más de un 25 % de mastocitos con morfología anormal, mutación en el gen que codifica el llamado receptor c-KIT del mastocito, expresión anómala del marcador CD2 y/o CD25 en los mastocitos, y un nivel de triptasa superior a 20 ng/ml. El diagnóstico de mastocitosis sistémica se establece con la presencia del criterio mayor y uno menor, o bien con tres criterios menores.

El estudio de médula ósea es complejo y requiere de técnicas altamente especializadas, por lo que debe

hacerse en centros cualificados de referencia. Su realización no es urgente, salvo en los raros casos en los que se sospecha una mastocitosis avanzada, y se puede esperar y tratar la enfermedad en base a los síntomas. En los niños es excepcional realizarla. En el adulto aporta un valor pronóstico, dependiendo de si la mutación del c-kit afecta solo a los mastocitos o también a otras células de la médula ósea.

Para estudiar la extensión de la proliferación de mastocitos se usan técnicas de imagen médica (radiografía, ecografía, escáner) con el fin de detectar el aumento de tamaño de los ganglios linfáticos, hígado, bazo o la presencia de lesiones óseas. La densitometría ósea se utiliza para vigilar la aparición de osteoporosis. También se pueden realizar endoscopias y biopsias del tubo digestivo con el fin de detectar infiltración de mastocitos en las paredes del tubo digestivo.

■ ¿CÓMO SE TRATA LA MASTOCITOSIS?

El tratamiento de la mastocitosis sistémica indolente se basa en dos aspectos:

1. Conocer y evitar factores desencadenantes. Cada paciente debe conocer los suyos. Existen además protocolos de premedicación con antihistamínicos, corticoides o sedantes para evitar el estrés en situaciones de riesgo como la anestesia, el parto o la administración de contrastes iodados.
2. Fármacos estabilizadores del mastocito como el cromoglicato de sodio, que previenen la liberación de mediadores o fármacos bloqueantes de la acción de dichos mediadores como los antihistamínicos anti-H1 (dexclorfeniramina, loratadina etc) o anti-H2 (famotidina), antileucotrienos (montelukast) o inhibidores de prostaglandina (como la aspirina; esta puede causar reacciones peligrosas, por lo que solo debe usarse bajo estricto control médico). Se administran a diario para prevenir los síntomas por liberación de mediadores. En pacientes con anafilaxia recurrente a pesar de los tratamientos mencionados se ha utilizado con éxito omalizumab, un anticuerpo monoclonal anti-IgE. En los episodios agudos se administrará antihistamínico y corticoide sistémico. Los pacientes que han sufrido anafilaxia deben disponer de autoinyectores de adrenalina para su autoadministración.

Como se ha mencionado, es importante el tratamiento específico de la alergia al veneno de abeja o avispa con vacunas (inmunoterapia) así como el tratamiento de la osteoporosis asociada a la mastocitosis.

Tabla 2. Tipos de angioedema hereditario

	Tipos	Alteraciones analíticas	Mutaciones
Con déficit de C1-INH	Tipo I (85 %)	↓ C4, ↓ C1-INH cuantitativo y funcional	Gen del C1-INH
	Tipo II (15 %)	↓ C4, C1-INH cuantitativo normal, ↓ C1-INH funcional	Gen del C1-INH
Con C1-INH normal	Con mutación conocida	C4, C1-INH cuantitativo y funcional normal	Gen del FXII de la coagulación Gen del plasminógeno Gen de la angiopoietina-I Gen del kininógeno-I
	Con mutación desconocida		Desconocida

■ ¿QUÉ ES EL SÍNDROME DE ACTIVACIÓN MASTOCITARIA IDIOPÁTICO O NO CLONAL?

Se caracteriza por síntomas recurrentes debidos a la liberación de mediadores del mastocito, sin lesiones de mastocitos en la piel y en los que no se detectan mastocitos clonales o mastocitosis. En muchas ocasiones los síntomas aparecen sin un desencadenante claro. La medición de la triptasa elevada en los episodios de síntomas apoya el diagnóstico. El tratamiento es similar al de la mastocitosis sistémica indolente, evitando los desencadenantes y bloqueando la liberación y el efecto de los mediadores del mastocito.

■ ¿QUÉ ES EL ANGIOEDEMA HEREDITARIO?

El angioedema es un edema que se produce en el tejido subcutáneo o submucoso debido a un aumento de la permeabilidad de los vasos sanguíneos por la acción de sustancias vasoactivas, provocando la salida de fluidos a los tejidos y su tumefacción. A diferencia del angioedema alérgico, a menudo asociado a urticaria o ronchas en la piel u otros síntomas de alergia, que es producido por la histamina (angioedema histamínérigo), el angioedema hereditario (AEH) se debe a la acción de la bradicinina (angioedema no histamínérigo o bradicinérgico). Este último es mucho menos frecuente y no se asocia a urticaria. La bradicinina resulta de la activación de diferentes sistemas interrelacionados entre sí: el sistema del complemento, el sistema de contacto, el sistema de la coagulación y el de la fibrinolisis.

El AEH es una enfermedad genética rara, debida a mutaciones en diferentes genes, que resultan en una alteración de los sistemas mencionados y en una producción excesiva de bradicinina, que causa ataques recurrentes de angioedema. Se transmite de padres a hijos y su prevalencia se ha estimado en 1/50.000 personas.

■ ¿QUÉ TIPOS DE ANGIOEDEMA HEREDITARIO EXISTEN?

El más común se asocia a un déficit en una proteína llamada C1-inhibidor (C1-INH), que actúa en los diferentes sistemas mencionados frenando la producción de bradicininas. En el tipo I, más frecuente, el déficit es cuantitativo, mientras que en el tipo II, el déficit es funcional. En los últimos años se ha descrito un AEH con C1-INH normal, menos frecuente, en el que se van descubriendo diferentes mutaciones genéticas causantes: factor XII de la coagulación, plasminógeno, kininógeno-I o angiopoietina-I. En otros casos no se han identificado las mutaciones (tabla 2).

■ ¿CÓMO SE MANIFIESTA EL ANGIOEDEMA HEREDITARIO?

Se caracteriza por ataques recurrentes de angioedema, sin picor y sin fóvea a la presión, que afectan a la piel (cara, extremidades o genitales) y las mucosas del tracto digestivo (ataques de dolor intenso y distensión abdominal) o del tracto respiratorio superior (lengua, úvula, laringe) y que duran 2-5 días. El edema laríngeo es la manifestación más grave, pudiendo causar la muerte por asfixia. El 50 % de los pacientes pueden presentar un ataque laríngeo a lo largo de su vida. Los episodios abdominales pueden simular cuadros de abdomen agudo, como la apendicitis, y llegar a la cirugía. Los ataques de angioedema pueden ir precedidos de síntomas prodrómicos como fatiga, hormigueo, debilidad o una erupción en la piel (*rash*) característica serpiginosa no pruriginosa denominada *eritema marginatum*, que no debe confundirse con la urticaria.

Los ataques suelen iniciarse en la edad escolar o la adolescencia. La expresión clínica o gravedad es muy variable, incluso entre miembros de la misma familia o en un mismo paciente a lo largo de su vida.

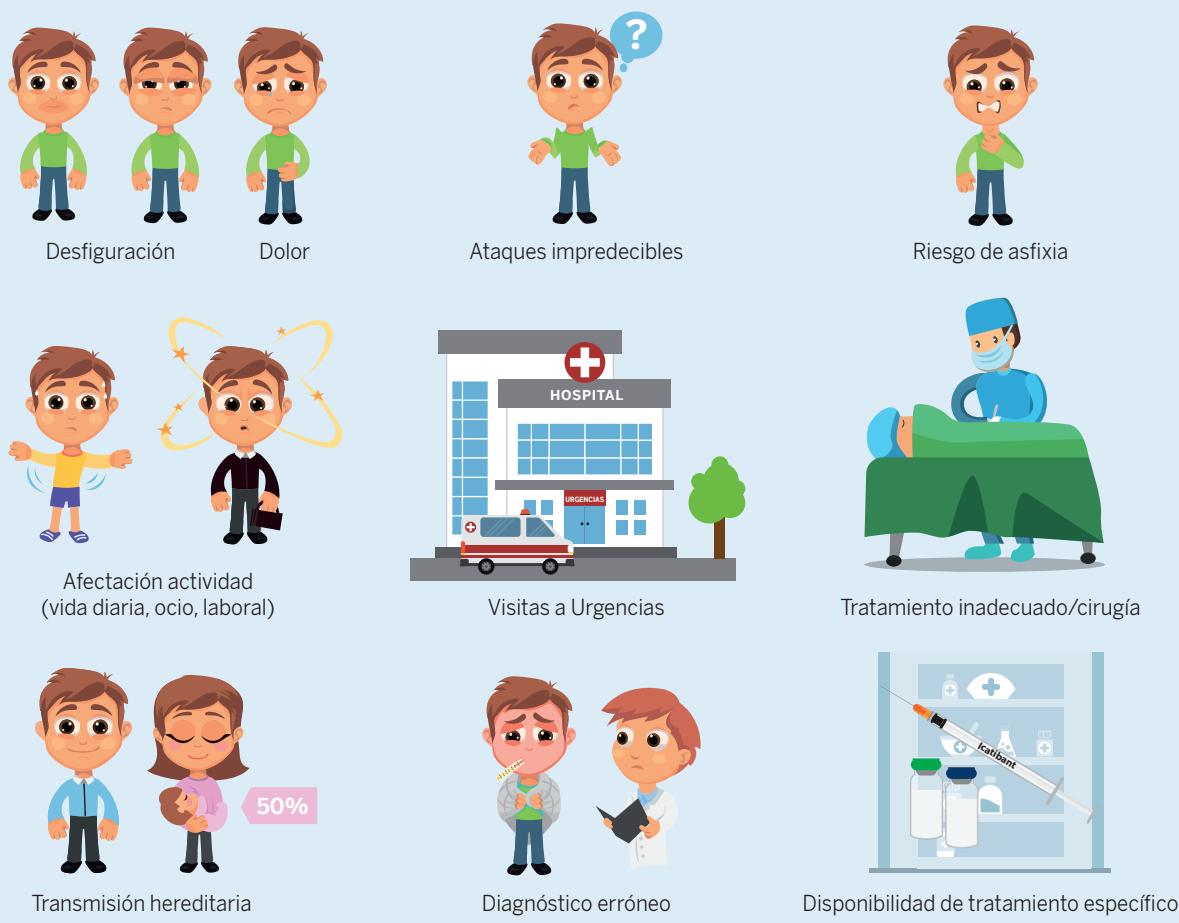


Figura 2. Múltiples factores afectan la calidad de vida de los pacientes con AEH

La forma asociada a mutaciones del gen del factor XII, se expresa más en mujeres (los varones pueden ser portadores asintomáticos) y se ve determinada o agravada por situaciones de exposición a estrógenos como el embarazo o la toma de anticonceptivos orales. Es más frecuente la localización facial de los ataques.

Los episodios de angioedema pueden desencadenarse por múltiples factores, como infecciones, traumatismos, estrés, procedimientos médicos (como manipulaciones dentales, endoscopias, cirugías) y algunos medicamentos, como los estrógenos y los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA) utilizados en el tratamiento de la hipertensión arterial y patología cardíaca.

Los ataques de angioedema pueden ser desfigurantes, dolorosos, son imprevisibles, potencialmente graves, afectan a la actividad diaria laboral, escolar o familiar, ocasionan repetidas visitas a urgencias, a veces con diagnósticos erróneos o tratamientos inadecuados

y puede transmitirse la enfermedad a los hijos. Por todo ello afectan de forma muy importante a la calidad de vida de los pacientes (figura 2).

■ ¿CÓMO SE DIAGNOSTICA EL ANGIOEDEMA HEREDITARIO?

Para el diagnóstico es fundamental una sospecha clínica ante episodios recurrentes de angioedema sin urticaria y la existencia de familiares afectados. El diagnóstico de laboratorio se apoya en la medición en sangre de los niveles del factor del complemento C4, y del C1-INH cuantitativo y funcional, disminuidos en el AEH por déficit de C1-INH (tabla 2). En el AEH con C1-INH normal, estos valores son normales. El estudio genético de las diferentes mutaciones proporcionará el diagnóstico de confirmación. Los familiares de un paciente diagnosticado también deben ser estudiados.

■ ¿CÓMO SE TRATA EL ANGIOEDEMA HEREDITARIO (AEH)?

El AEH no responde al tratamiento habitual empleado para el angioedema alérgico o histaminérgico con antihistamínicos, corticoides o adrenalina.

En los últimos años se ha avanzado notablemente en los tratamientos disponibles para el AEH, con el objetivo no solo de disminuir la gravedad y la frecuencia de los ataques sino también de tener fármacos más fáciles de administrar y con menos efectos secundarios, mejorando todo ello la calidad de vida de los pacientes. El manejo comprende tres enfoques: el tratamiento de los ataques agudos, la prevención de los ataques o profilaxis a largo plazo y la profilaxis a corto plazo ante factores desencadenantes conocidos como intervenciones dentales, cirugías, endoscopias, infecciones o períodos de estrés.

Para los ataques agudos se emplea concentrado de C1-INH derivado de plasma administrado por vía intravenosa, o icatibant (bloquea la acción de la bradicinina sobre su receptor) que se administra por vía subcutánea. Deben administrarse lo más precozmente posible para una mayor eficacia.

En la profilaxis a largo plazo se emplean andrógenos atenuados (danazol, estanozolol), con el fin de estimular la síntesis hepática del C1-INH. No están exentos de efectos secundarios como la hepatotoxicidad o efectos virilizantes en las mujeres. No pueden utilizarse en niños o mujeres embarazadas. También se utilizan agentes antifibrinolíticos (ácido tranexámico), si bien estos pueden inducir fenómenos de trombosis. El concentrado de C1-INH administrado por vía intravenosa también se utiliza en profilaxis dos o tres veces por semana. Recientemente se ha comercializado en España un concentrado de C1-INH de administración subcutánea, aprobado para profilaxis a largo plazo, administrado dos veces por semana, con alta eficacia y más fácil administración. Próximamente se comercializará también lana-delumab, un anticuerpo monoclonal humano inhibidor de la kalicreína, que se administra por vía subcutánea cada dos o cuatro semanas. Actualmente, se encuentra en fase de investigación un inhibidor de kalicreína de administración oral.

En la profilaxis a corto plazo puede utilizarse de elección concentrado de C1-INH administrado una o dos horas antes del procedimiento o también andrógenos atenuados o antifibrinolíticos.

Todos estos tratamientos están autorizados para el AEH con déficit de C1-INH. Para el AEH con C1-INH normal no existen estudios comparativos con sujetos control, pero sí se han publicado casos en los que se han utilizado con éxito estos mismos tratamientos.

Los pacientes deben disponer de la medicación en casa para tratar ataques agudos y para su administración precoz. Además, la instrucción del paciente y su familiar para la autoadministración del tratamiento tanto por vía intravenosa como subcutánea, les proporciona más seguridad e independencia y mejorará su calidad de vida.

■ ¿QUÉ ES LA ESOFAGITIS EOSINOFÍLICA?

Es una enfermedad inflamatoria crónica que afecta al esófago, en la que predominan un tipo de glóbulos blancos, los eosinófilos, alterándose la motilidad normal del esófago. Su prevalencia va en aumento, afectando a 1/2.000 habitantes. Se considera una forma de alergia alimentaria, ya que está causada mayoritariamente por alérgenos alimentarios. Se asocia con gran frecuencia a otras enfermedades alérgicas como la rinitis, el asma y la alergia a alimentos mediada por IgE. Puede aparecer en la infancia o en la edad adulta.

■ ¿QUÉ SÍNTOMAS PRODUCE LA ESOFAGITIS EOSINOFÍLICA?

En los niños más pequeños predomina el rechazo y la dificultad en la alimentación, apareciendo síntomas inespecíficos como el dolor abdominal, vómitos o ardores en la edad escolar. En la adolescencia aparece la disfagia o dificultad para tragar los alimentos, síntoma predominante en la edad adulta, con episodios de impactación del alimento que pueden requerir forzar el vómito o incluso realizar una endoscopia urgente para desimpactarlo. Ante la disfagia, los pacientes desarrollan hábitos alimenticios de adaptación para evitarla: comen despacio, trocean y mastican mucho los alimentos, beben agua para poder tragar, evitan ciertos alimentos por su textura compacta, como la carne, el pan o el arroz. Estos hábitos enmascaran la disfagia, por lo que es importante detectarlos para poder establecer el diagnóstico.

■ ¿CÓMO SE DIAGNOSTICA LA ESOFAGITIS EOSINOFÍLICA?

Para el diagnóstico se necesita realizar una endoscopia del tracto digestivo superior, tomado muestras de diferentes tramos del esófago para una biopsia. La endoscopia puede mostrar imágenes características de surcos longitudinales, anillos, una mucosa frágil que puede dañarse por el propio endoscopio, o un exudado

blanco formado por los eosinófilos, aunque también puede ser normal. La biopsia es la clave para el diagnóstico, mostrando la presencia de eosinófilos en el epitelio esofágico, más de 15 eosinófilos por campo del microscopio de gran aumento.

■ ¿CUÁL ES EL CURSO NATURAL DE LA ENFERMEDAD?

Se trata de una enfermedad crónica, en la que, si no se instaura un tratamiento, la inflamación evoluciona hacia una fibrosis del tejido esofágico, produciendo rigidez y estrechamiento del esófago con los años. Por este motivo es muy importante llegar a establecer el diagnóstico y entender que el tratamiento debe ser también crónico para evitar el estrechamiento esofágico.

■ ¿POR QUÉ ES IMPORTANTE UNA VALORACIÓN POR PARTE DEL ALERGÓLOGO?

El 70 % de los pacientes asocian otras enfermedades alérgicas como rinitis, asma o eczema y un 40 % alergia a alimentos. El alergólogo es el único especialista que aporta una valoración global de todas estas enfermedades alérgicas, una correcta interpretación de las pruebas de alergia a menudo positivas y el tratamiento global de toda esta patología. Además, en niños alérgicos a un alimento a los que se les realiza una "desensibilización" o inducción de tolerancia con dicho alimento, puede aparecer posteriormente una esofagitis eosinofílica causada por ese mismo alimento. Esto puede ocurrir en un 3-6 % de los casos. El alergólogo junto con el paciente decidirá entonces la actitud a seguir en cada caso.

■ ¿PUEDEN LAS PRUEBAS DE ALERGIA A ALIMENTOS DETERMINAR CUÁL ES EL ALIMENTO CAUSANTE DE LA ESOFAGITIS EOSINOFÍLICA?

Las pruebas de alergia, en piel o en sangre, no pueden determinar por sí solas cuál es el alimento que causa la esofagitis eosinofílica (figura 3). Muchas pruebas alérgicas positivas se deben a reactividades cruzadas con pólennos u otros alérgenos, pero no tienen ningún significado clínico, es decir, son falsos positivos. Por eso no se deben indicar dietas de exclusión de alimentos basadas únicamente en las pruebas de alergia, ya que conducirían en muchos casos a restric-



Figura 3. Las pruebas de alergia, en piel o en sangre, no pueden determinar por sí solas cuál es el alimento que causa la esofagitis eosinofílica

ciones dietéticas muy importantes y no justificadas o indicadas.

El alimento que causa la esofagitis eosinofílica solo puede determinarse excluyendo el alimento de la dieta, demostrando mediante endoscopia y biopsia esofágica que la inflamación esofágica eosinofílica desaparece tras la exclusión del alimento y se reproduce de nuevo tras su reintroducción. Para ello se realizan dietas de exclusión de varios alimentos durante 6 semanas y se realiza entonces endoscopia y biopsia. Si la inflamación eosinofílica ha remitido en la biopsia, entonces se reintroducen los alimentos secuencialmente, uno cada 6 semanas, con su correspondiente endoscopia y biopsia para ver cuál de ellos reproduce la inflamación eosinofílica y es, por tanto, causante de la esofagitis. Este es un proceso costoso para el paciente que debe realizar dietas difíciles y someterse a varias endoscopias. Estas se realizan con sedación para facilitar el proceso.

Los alimentos que se deben excluir en las dietas se pueden elegir en base a un resultado positivo en las pruebas de alergia (dieta basada en pruebas de alergia) o de forma empírica, excluyendo los alimentos que con más frecuencia causan esofagitis eosinofílica (dieta empírica de 6, 4 o 2 alimentos). Sabemos que la leche y los cereales con gluten son la causa más frecuente, seguidos de huevo/legumbres y de pescado y marisco/

frutos secos. El abordaje empírico tiene mayor rentabilidad diagnóstica que las dietas basadas en pruebas de alergia, especialmente en el adulto.

Durante el proceso de dietas de eliminación es muy importante la valoración y el apoyo de un especialista en nutrición, para evitar deficiencias nutricionales. Pueden indicar suplementos vitamínicos o dietéticos de fórmulas elementales o batidos a base de aminoácidos que no contienen alérgenos para no interferir con el estudio. Además, son importantes los consejos para el seguimiento de las dietas, instruyendo al paciente en los alimentos que debe evitar y aportando alternativas e ideas de menús para facilitar su cumplimiento.

■ ¿CÓMO SE TRATA LA ESOFAGITIS EOSINOFÍLICA?

Existen tres tratamientos posibles: dietas de exclusión, fármacos y dilatación esofágica.

Una vez determinado el alimento o alimentos causantes de la esofagitis, estos deberán eliminarse de la dieta para siempre. Esto no siempre es posible cuando existen varios alimentos esenciales causantes de la esofagitis o cuando el paciente es alérgico ya a otros alimentos, lo que resultaría en restricciones dietéticas difíciles de mantener.

Aproximadamente la mitad de los pacientes responden a fármacos inhibidores de la bomba de protones (IBP) como el omeprazol. Otro tratamiento eficaz son los corticoides deglutidos administrados de forma local como la fluticasona en gotas o la budesonida en

solución viscosa. Los corticoides por vía sistémica no aportan mayor eficacia y sí más efectos secundarios, por lo que apenas se utilizan más que temporalmente en casos graves. En todos los casos se mantendrá la dosis mínima eficaz del fármaco en cada paciente.

La dilatación esofágica consiste en dilatar el esófago mediante un balón que se introduce en el esófago por endoscopia y se infla produciendo un desgarro o rotura en la mucosa. No actúa sobre la inflamación, por lo que no debe utilizarse como tratamiento de entrada, solo en aquellos casos de estrechamiento esofágico que no revierte con tratamiento antiinflamatorio (IBPs, dieta o corticoides). El riesgo de perforación esofágica existe, aunque es menor del 0,5 %.

Actualmente se encuentra en fase de investigación el uso de benralizumab, un anticuerpo monoclonal anti-receptor de IL-5, con efecto antieosinófilo, así como de dupilumab y otros fármacos biológicos en la esofagitis eosinofílica.

■ BIBLIOGRAFÍA

- AEDAF (ASOCIACIÓN ESPAÑOLA DE ANGIOEDEMA FAMILIAR). <https://angioedema-aedaf.haei.org/>.
- ASOCIACIÓN ESPAÑOLA DE ESOFAGITIS EOSINOFÍLICA. <https://aedeseo.es/>.
- ASOCIACIÓN ESPAÑOLA DE MASTOCITOSIS. www.mastocitosis.com.
- SORZA, E. «Mastocitosis y otras enfermedades alérgicas». En T. Chivato y C. Colás, eds. *Guía rápida para residentes de Alergología*. Madrid: Luzán 5, 2009, 251-257.

CAPÍTULO 38 La alergia y el embarazo

Dr. Pedro Ojeda Fernández

Médico especialista en Alergología. Director médico de la Clínica de Asma y Alergia Dres. Ojeda, Madrid

Dra. Isabel Ojeda Fernández

Médico especialista en Alergología. Directora médica de la Clínica de Asma y Alergia Dres. Ojeda, Madrid

RESUMEN

- En la medida de lo posible, se debería evitar el empleo de medicamentos durante el embarazo. En caso de ser necesario, se debe optar por formulaciones de uso tópico en vez de uso sistémico.
- Se recomienda mantener las dosis de inmunoterapia en la mujer embarazada siempre y cuando la vacuna ya se estuviese tolerando bien antes del embarazo.
- El comportamiento del asma bronquial durante el embarazo sigue la regla de los tercios: un tercio de las mujeres mejoran; otro, empeora y otro tercio permanece igual
- La rinitis es muy frecuente durante la gestación, y afecta hasta a un 39 % de las embarazadas.
- No se ha comunicado que el riesgo de reacciones alérgicas con medicamentos esté aumentado durante el embarazo.
- Con frecuencia la urticaria crónica mejora durante la gestación, disminuyendo la necesidad de medicación.
- Diversos factores pueden alterar la microbiota saludable y condicionan un mayor riesgo de desarrollo de enfermedades alérgicas en los bebés de alto riesgo alérgico (aquel feto no nacido o bebé recién nacido con uno o ambos progenitores o hermanos mayores con alguna enfermedad alérgica).
- Los estudios epidemiológicos confirman que dar el pecho puede disminuir el riesgo de desarrollar eccema atópico, asma y rinitis alérgicas en el bebé.

■ ¿QUÉ MODIFICACIONES SUPONE EL EMBARAZO EN EL CUERPO DE LA MUJER?

El embarazo origina múltiples cambios hormonales y metabólicos que dan lugar a cambios fisiológicos, que se resumen en la tabla 1.

■ ¿CÓMO INFLUYE EL EMBARAZO SOBRE EL METABOLISMO DE LOS MEDICAMENTOS?

En el embarazo también se producen cambios que dan lugar a un mayor volumen de plasma circulante y, por lo tanto, un aumento del volumen de sangre, una

Tabla 1. Cambios fisiológicos que ocurren en el cuerpo de la mujer durante el embarazo

Cambios en órgano o sistema	Consecuencias
Circulatorio	
<ul style="list-style-type: none"> • Aumento de volumen de sangre circulante • Aumento del volumen sanguíneo bombeado por el corazón • aumento de la frecuencia cardíaca • disminución de la albúmina sérica 	<ul style="list-style-type: none"> • Disminución de la concentración de fármacos en la sangre • Taquicardia, mayor sensación de fatiga • Tendencia a la formación de edemas en piernas
Renal	
<ul style="list-style-type: none"> • Dilatación de la pelvis renal con una mayor tendencia al aumento del tamaño renal • Aumento del flujo sanguíneo en los riñones • Aumento de la capacidad de filtración de los riñones. 	<ul style="list-style-type: none"> • Mayor facilidad para las infecciones urinarias • Pérdida de vitaminas hidrosolubles y aminoácidos por la orina.
Digestivo	
<ul style="list-style-type: none"> • Disminución de las contracciones intestinales (peristaltismo) • Aumento de la absorción de nutrientes • Disminución del flujo sanguíneo de la vena porta • Disminución de la acción del complejo enzimático CYP1A2 que sirve para degradar fármacos y tóxicos. 	<ul style="list-style-type: none"> • Digestiones más lentas • Disminución de la capacidad de degradar fármacos y desintoxicar el organismo
Sistema nervioso central y periférico	
<ul style="list-style-type: none"> • Disminución de la memoria • Disminución del riego sanguíneo en las arterias cerebrales media y posterior. 	
Respiratorio	
<ul style="list-style-type: none"> • Cambios en la morfología del tórax • Disminución de los volúmenes pulmonares • Dilatación de los bronquios • Aumento del consumo de oxígeno • Mayor vascularización de las mucosas nasal, orofaríngea y laríngea, con un mayor riesgo de sangrado nasal. 	<ul style="list-style-type: none"> • Mayor sensación de fatiga, sobre todo al realizar esfuerzos • Aumento de la congestión nasal y orofaríngea.
Piel	
<ul style="list-style-type: none"> • Picor de la piel • Alteraciones de la pigmentación • Aparición de estrías. 	

disminución de la concentración de proteínas para el transporte de los medicamentos y un incremento de la filtración del hígado y los riñones. En la tabla 2 se muestran todos estos cambios que van a afectar a la actividad de los fármacos.

■ ¿CÓMO AFECTA EL EMBARAZO A LAS ENFERMEDADES ALÉRGICAS?

La alergia afecta a más de un 20 % de la población en países desarrollados. Existe un riesgo de deterioro de las enfermedades alérgicas durante el embarazo.

■ ¿ES SEGURO EL EMPLEO DE MEDICAMENTOS PARA EL TRATAMIENTO DE LAS ENFERMEDADES ALÉRGICAS DURANTE EL EMBARAZO?

Las primeras 20 semanas de gestación son el período en el que se están formando todos los órganos del feto y, por tanto, el más delicado en cuanto al posible efecto nocivo de los agentes externos, incluidos los fármacos.

Respecto a la administración de medicamentos a la mujer embarazada, conviene tener en cuenta los siguientes puntos:

Tabla 2. Modificaciones en el absorción, distribución y metabolismo de los fármacos durante el embarazo

Absorción
<ul style="list-style-type: none"> Al disminuir el pH de la saliva se altera la absorción sublingual Al disminuir la secreción de ácido clorhídrico en el estómago, se altera su absorción Al disminuir la motilidad intestinal, aumenta el contacto de los fármacos con la mucosa intestinal Al aumentar la vasodilatación y la cantidad de sangre bombeada por el corazón (gasto cardíaco), aumenta la absorción de fármacos por vía intramuscular
Distribución
<ul style="list-style-type: none"> Al aumentar el gasto cardíaco y la circulación, hay una mayor transferencia al feto El volumen de plasma aumenta en 30-50 %, por lo que disminuye la concentración de los fármacos en la sangre Al disminuir las proteínas plasmáticas, existe una menor unión de los fármacos a las proteínas, por lo que aumenta el riesgo de su paso al feto y, por tanto, de toxicidad
Biotransformación
<ul style="list-style-type: none"> Aumenta la eliminación de los fármacos por el hígado En general, en la gestación disminuyen las concentraciones séricas de los medicamentos, por lo que se deben aumentar las dosis de antibióticos y antiepilepticos
Excreción renal
<ul style="list-style-type: none"> La capacidad de filtración de los riñones aumenta en un 50 %, por lo que se produce una eliminación más rápida de los fármacos. Se precisa aumentar las dosis o disminuir los intervalos entre dosis El pH de la orina se vuelve más alcalino, por lo que aumenta la excreción de fármacos ácidos como los barbitúricos, el ácido acetilsalicílico y las sulfonamidas

- Casi todos los medicamentos que entran en la circulación materna atravesarán la barrera placentaria.
- Un medicamento puede producir efectos tóxicos sobre el embrión dentro de un rango de dosis que no sea tóxico para la madre.
- El efecto de un medicamento sobre el feto dependerá de su concentración, la edad gestacional, las propiedades físicas del agente, la variabilidad genética y las influencias ambientales.
- Aun después del primer trimestre, la exposición a algunos agentes farmacológicos puede provocar alteraciones fisiológicas y restricción del crecimiento, como es el caso del alcohol.

Por ello, en la medida de lo posible, se debería evitar el empleo de medicamentos especialmente en este período y, en caso de ser necesario, se debe optar por

formulaciones de uso tópico (nasal, ocular, cutáneo o bronquial) en vez de uso sistémico (vía oral, intravenosa, intramuscular o subcutánea). Se debería elegir aquellos medicamentos con los que exista la mayor experiencia clínica de un uso seguro en el embarazo.

Existen varias clasificaciones para asignar la seguridad de un medicamento durante el embarazo. Una de las más utilizadas es la de la Agencia Americana de Medicamentos y Alimentos (FDA) que se basa en los datos disponibles a partir de estudios en animales, estudios en humanos y la experiencia del uso clínico de fármacos durante la gestación.

Se distinguen 5 categorías, de más segura a menos segura. Sin necesidad de estar registrado, en la página web www.vademecum.es se pueden consultar los fármacos comercializados en España y ver su clasificación de riesgo para el embarazo.

■ ¿ES SEGURO EL EMPLEO DE VACUNAS DE ALERGIA Y FÁRMACOS BIOLÓGICOS PARA EL TRATAMIENTO DE LAS ENFERMEDADES ALÉRGICAS DURANTE EL EMBARAZO?

Vacunas de alergia (inmunoterapia)

La inmunoterapia con alérgenos, más conocida coloquialmente como vacunas de alergia, es un tratamiento enfocado a modificar la respuesta del sistema inmunitario del individuo alérgico desde una respuesta de hipersensibilidad hacia una respuesta de tolerancia inmunológica. Aunque sus efectos pueden observarse desde las primeras semanas de su administración, las guías clínicas recomiendan su administración entre 3 y 5 años. Por ello, puede ocurrir con relativa frecuencia que una mujer que está recibiendo una vacuna de alergia se quede embarazada en el transcurso del tratamiento.

Las guías nacionales e internacionales de uso de vacunas de alergia recomiendan mantener las dosis de inmunoterapia en la mujer embarazada, siempre y cuando la vacuna se estuviese tolerando bien antes del embarazo. Sin embargo, no se recomienda iniciar un tratamiento con vacunas de alergia durante el embarazo, dado que la probabilidad de reacción frente a la vacuna en la fase de subida de dosis es mayor.

Fármacos biológicos

Existe una nueva clase de fármacos, denominados fármacos biológicos, para el tratamiento del asma, la urticaria crónica y la dermatitis atópica. El omalizumab es el primero que se comercializó, hace más de 10 años, y con el que se tiene mayor experiencia de uso en el embarazo. En 2006 se creó el registro EXPECT que recoge los datos clínicos de mujeres que están



Los broncodilatadores de acción rápida (salbutamol y terbutalina) se pueden considerar medicamentos seguros o probablemente seguros en el embarazo.

recibiendo tratamiento con omalizumab antes del embarazo y que deciden continuar con su administración durante la gestación. Hasta la fecha, los datos del registro EXPECT que incluye a 250 mujeres gestantes, no han mostrado una mayor tasa de malformaciones fetales, parto prematuro ni gestaciones fallidas en comparación con un grupo de mujeres asmáticas no tratadas con omalizumab. Por tanto, la recomendación actual con respecto a omalizumab es que este fármaco se puede seguir administrando durante el embarazo si se estima que el beneficio terapéutico que aporta compensa el riesgo potencial bajo.

La experiencia del uso de otros fármacos biológicos más novedosos (benralizumab, dupilumab, mepolizumab y reslizumab) durante el embarazo es prácticamente nula y, aunque no se han comunicado efectos adversos en animales gestantes, no se recomienda, por el momento, su empleo en mujeres gestantes.

■ ¿QUÉ SE DEBE SABER SI UNA MUJER PADECE ASMA Y SE QUEDA EMBARAZADA? ¿CÓMO AFECTA EL EMBARAZO AL ASMA Y EL ASMA A LA EVOLUCIÓN DEL EMBARAZO?

El comportamiento del asma bronquial durante el embarazo sigue la regla de los tercios: un tercio de las mujeres mejoran; otro, empeora y otro tercio permanece igual. Curiosamente, el comportamiento se repite en los embarazos sucesivos. Sin embargo, a mayor gravedad del asma o peor control, mayor riesgo de que esta empeore durante el embarazo. Asimismo, en

estos casos existe más riesgo de complicaciones del embarazo (aborto espontáneo, bajo peso al nacer, parto pretérmino, preeclampsia). Es importante aclarar que todos estos riesgos guardan relación con el control de la enfermedad, por lo que es muy importante realizar un estrecho seguimiento médico de la paciente asmática embarazada y ajustar los tratamientos para conseguir un control total del asma durante los nueve meses.

■ LA PACIENTE ASMÁTICA QUE SE QUEDA EMBARAZADA ¿DEBE SUSPENDER EL TRATAMIENTO?

No, de ninguna manera, todo lo contrario. Es importante mantener la medicación que controla el asma, preferiblemente los corticoides inhalados, sobre los que ya existe amplia documentación de su empleo en el embarazo (grupo de seguridad B).

El objetivo debe ser el mantener el asma bronquial bajo control para reducir el riesgo de exacerbaciones y de complicaciones. Las reagudizaciones del asma deberán tratarse en forma convencional para reducir al mínimo el riesgo en la madre y la hipoxia fetal. Para la presencia de síntomas agudos, se elegirá el empleo de los fármacos beta-adrenérgicos de acción corta. La relación riesgo/beneficio en el uso de estos fármacos se inclina a favor de su uso siempre que esté indicado.

■ ¿CUÁL DEBERÍA SER EL SEGUIMIENTO MÉDICO DE UNA MUJER ASMÁTICA DURANTE EL EMBARAZO?

La paciente con asma persistente moderada o grave o con un control deficiente del asma, debería ser evaluada una vez al mes, con control de espirometría o del flujo espiratorio máximo y ajustar la medicación, así como darle un plan de actuación por escrito, en caso de reagudización asmática.

En caso de tener que acudir a Urgencias por crisis de asma, debería ser dada de alta con un ciclo corto de corticoides orales (durante 5 días) o un aumento de la dosis de los corticoides inhalados y las instrucciones de contactar con su médico lo antes posible.

■ ¿PUEDE HABER MÁS COMPLICACIONES DURANTE EL PARTO EN PACIENTES ASMÁTICAS?

Resulta tranquilizador que, en el momento del parto, tan solo el 10 % de las mujeres asmáticas presenta pro-

blemas respiratorios relevantes. No obstante, se ha observado una mayor incidencia de partos por cesárea en mujeres asmáticas y también un mayor riesgo de tener una crisis de asma posparto, si este ha sido por cesárea.

■ ¿CÓMO AFECTA EL EMBARAZO A LA RINITIS?

La rinitis es muy frecuente durante la gestación, y afecta hasta un 39 % de las embarazadas. Puede presentarse en cualquier momento de la gestación como empeoramiento de una rinitis ya existente previamente o como una nueva manifestación, que se denomina rinitis gestacional. Este tipo de rinitis no tiene una base alérgica.

Los síntomas típicos son congestión nasal, estornudos y moqueo. La causa no está del todo clara, pero parece que se debe a un efecto hormonal, que produce cambios en la mucosa nasal, con una mayor vascularización y secreción de las glándulas seromucosas. Suele desaparecer a las 2 semanas después del parto. Dado que afecta mucho la calidad de vida, suele requerir tratamiento.

■ ¿CÓMO AFECTA EL EMBARAZO A LA ALERGIA A LOS ALIMENTOS?

La mujer alérgica a alimentos debe extremar las precauciones durante la gestación. Existe el falso mito de que las alergias alimentarias mejoran durante la gestación, pero esto no es cierto. Existe riesgo de reacción anafiláctica, con problemas para la madre y el niño, si la madre se expone al alimento alergénico. No obstante, la placenta produce entre 500 a 1.000 veces más de enzima DAO (diaminoxidasa) encargada de degradar la histamina extracelular. Es un mecanismo para proteger al feto de un posible pico de histamina u otras aminas biogénas, que pudieran resultar tóxicas.

En el caso de alergias alimentarias múltiples en la madre, se aconseja consultar con un nutricionista para evitar una dieta carencial que pueda afectar el crecimiento del feto.

■ ¿EXISTE UN MAYOR RIESGO DE ALERGIA A LOS MEDICAMENTOS EN EL EMBARAZO?

No se ha comunicado que el riesgo de reacciones alérgicas con medicamentos esté aumentado durante el embarazo. Sin embargo, sí se han publicado casos de reacciones anafilácticas graves por alergia a medicamen-



tos en mujeres gestantes. Los fármacos implicados en los distintos casos fueron la succinilcolina, las penicilinas y derivados, el hierro, la ranitidina y el látex. En todos los casos, la madre evolucionó favorablemente, pero el feto sufrió daño cerebral por falta de riego sanguíneo debido a la hipotensión materna. La gravedad del daño cerebral fetal dependerá de la magnitud y duración de la hipotensión materna. El empleo de adrenalina subcutánea o intravenosa, a dosis altas o repetidas, necesaria para salvar la vida de la madre, también puede contribuir al daño cerebral del feto, por su potente efecto de contricción de los vasos sanguíneos cerebrales. Por tanto, aunque el empleo de adrenalina no está absolutamente contraindicado en el embarazo, se recomienda ser cauto.

■ ¿CUÁL ES EL TRATAMIENTO DE LA URTICARIA CRÓNICA DURANTE LA GESTACIÓN Y LA LACTANCIA?

Con frecuencia la urticaria crónica mejora durante la gestación, disminuyendo la necesidad de medicación. En unos pocos casos, la urticaria empeora.

■ ¿QUÉ ES UN BEBÉ DE ALTO RIESGO ALÉRGICO?

Es bien conocido que las enfermedades alérgicas comportan una alta carga familiar, de tal modo que los niños nacidos de ambos progenitores alérgicos tienen una probabilidad de ser alérgicos del 40-60 %; si uno de ellos lo es, del 20-40 % (padre: 33 %; madre 45 %); frente al riesgo del 5-16 % si ninguno de los progenitores es alérgico. Es igualmente sabido que la presencia de hermanos mayores alérgicos también constituye un factor de riesgo para ese bebé.

Por tanto, se considera bebé de alto riesgo alérgico aquel feto no nacido o bebé recién nacido con uno o ambos progenitores o hermanos mayores con alguna enfermedad alérgica (rinitis, asma, eccema atópico, alergia a alimentos, etc.).

■ ¿QUÉ MEDIDAS PREVENTIVAS SE PUEDEN TOMAR EN LAS MUJERES GESTANTES DE UN BEBÉ DE ALTO RIESGO ALÉRGICO?

A menudo, en la consulta de alergia, las madres de hijos ya alérgicos preguntan si se pueden adoptar medidas durante el período de gestación de su futuro hijo para evitar que sea igual de alérgico que sus hermanos. La prevención primaria intenta evitar el desarrollo de una enfermedad incluso antes de que aparezca en el individuo un marcador biológico de dicha enfermedad. Sin embargo, son múltiples los factores que intervienen en el riesgo de desarrollar enfermedades alérgicas y, probablemente, no se conozcan todos en la actualidad. Se sabe que la mayor o menor predisposición al desarrollo de alergias depende, en gran medida, de la interacción entre genética y ambiente.

Con respecto a los factores ambientales, son numerosos los que parecen tener un efecto, como el tipo de dieta, la exposición a alérgenos y contaminantes ambientales, la exposición a microorganismos patógenos y el uso de antibióticos, el tipo de parto, etc.

■ ¿CÓMO INFLUYE LA MICROBIOTA DEL RECIÉN NACIDO EN LA RESPUESTA INMUNITARIA?

Hoy día sabemos que el bebé adquiere la microbiota de la madre en tres etapas clave: a) durante la vida dentro del útero materno; b) durante su paso a través del canal del parto (la vagina materna), y 3) con la lactancia materna, que contiene lactobacilos procedentes del intestino de la madre.

La hipótesis de la biodiversidad postula que cuanto más rica y diversa sea la microbiota del individuo desde los primeros 1.000 días de vida, mejor será la regulación del sistema inmunitario hacia respuestas de tolerancia inmunológica, disminuyendo el riesgo de desarrollar enfermedades inmunitarias, entre ellas las alérgicas.

Factores como la administración de antibióticos durante el embarazo, el parto o los primeros años de vida del bebé, la lactancia artificial en oposición a la lactancia materna, el parto por cesárea en oposición al parto por vía natural, la esterilización de biberones y chupetes, en oposición a un lavado con agua y jabón o la limpieza del chupete por los padres metiéndoselo en la boca, etc., alteran la microbiota saludable y condicionan un mayor riesgo de desarrollo de enfermedades alérgicas en los bebés de alto riesgo alérgico.

■ ¿QUÉ MEDIDAS DE PREVENCIÓN HAN SIDO PROBADAS CIENTÍFICAMENTE?

Algunas medidas, probadas científicamente, pueden ayudar a modificar la composición de la microbiota en el bebé de riesgo alérgico. La Organización Mundial de Alergia (por sus siglas en inglés WAO), junto con la Universidad McMaster, ha creado un comité de expertos para revisar la documentación científica disponible hasta la fecha para elaborar y mantener actualizadas unas guías clínicas sobre el empleo de prebióticos, probióticos y la vitamina D como medidas de prevención para el desarrollo de enfermedades alérgicas.

Los *prebióticos* son azúcares que sirven de sustrato a las bacterias del tracto gastrointestinal para sobrevivir y multiplicarse. Dada la escasez de estudios hasta la fecha, en el momento actual existe un nivel bajo de certidumbre de que el uso de prebióticos puede reducir el riesgo de sibilancias y de alergia alimentaria. Por ello, en el momento presente, no se recomienda el empleo de prebióticos durante la gestación ni en bebés alimentados al pecho, pero sugiere que sí se pueden emplear en bebés alimentados con lactancia artificial.

Los *probióticos* son microorganismos vivos que, administrados en cantidades adecuadas, confieren un beneficio para la salud del consumidor. Estos microorganismos son principalmente lactobacilos, *bidifobacterias* y otras bacterias productoras o no de ácido láctico. El comité de expertos de la WAO sugiere el empleo de probióticos en mujeres gestantes y en las mujeres durante el período de lactancia de bebés de alto riesgo alérgico, así como en los propios bebés porque, considerando todos los efectos críticos, existe un beneficio neto en la prevención del eccema atópico, no así de otras enfermedades alérgicas. Sin embargo, hay



Los estudios epidemiológicos confirman que dar el pecho puede disminuir el riesgo de desarrollar eccema atópico, asma y rinitis alérgicas en el bebé.

que considerar que los estudios son dispares ya que el tipo de probióticos empleados varía considerablemente entre los estudios.

Finalmente, en modelos animales se ha demostrado que la forma activa de la vitamina D, el calcitriol, posee efectos sobre el sistema inmunitario que podrían regular el desarrollo de algunas enfermedades alérgicas. Sin embargo, cuando el Comité de Expertos de la WAO ha revisado las pruebas científicas disponibles, su recomendación es que no existen pruebas suficientes que avalen el uso de suplementos de vitamina D3 ni durante la gestación, ni durante la lactancia materna, ni en el bebé sano con la intención de prevenir el desarrollo de enfermedades alérgicas.

■ ¿LA MADRE ALÉRGICA PUEDE DAR EL PECHO?

Salvo que exista una contraindicación obstétrica, la madre alérgica puede y debería dar el pecho a su bebé. No hay estudios que hayan demostrado que la lactancia materna por parte de una madre alérgica sea un factor de riesgo para que el bebé desarrolle alergias.

Sin embargo, se debe tener en cuenta que determinados medicamentos empleados para tratar las afecciones alérgicas pueden pasar al bebé a través de la

leche materna, pudiendo ser perjudiciales para él. En caso de que la madre no pudiera suspender el tratamiento, se debería considerar interrumpir la lactancia materna. En la página web www.vademecum.es se pueden consultar los fármacos comercializados en España y ver las recomendaciones pertinentes para la lactancia.

■ LA LACTANCIA MATERNA ¿PROTEGE AL BEBÉ DE DESARROLLAR ENFERMEDADES ALÉRGICAS?

Al margen de los beneficios sobre la adquisición de defensas en el bebé que confiere la lactancia materna y de los beneficios psicoafectivos, los estudios epidemiológicos confirman que dar el pecho puede disminuir el riesgo de desarrollar eccema atópico, asma y rinitis alérgicas en el bebé. Se piensa que uno de los posibles mecanismos es el paso de microbiota intestinal materna al bebé a través de la leche, así como de azúcares que ayudan al crecimiento de una microbiota saludable en el bebé.

■ RECURSOS INTERNET

- Estos cambios ocurren en tu cuerpo durante el embarazo:
 - <https://www.youtube.com/watch?v=C0QM0zSDiw>
 - <https://www.dexeus.com/blog/maternidad/como-cambia-tu-cuerpo-con-el-embarazo/>
- Asma en embarazadas:
 - <https://www.youtube.com/watch?v=dP65U8qCnYc>
 - <https://www.mayoclinic.org/es-es/healthy-lifestyle/pregnancy-week-by-week/in-depth/pregnancy-and-asthma/art-20047303>
- Vídeo prevención enfermedades alérgicas:
 - <https://www.youtube.com/watch?v=jg109ZgfHWU&list=PLj09KGfwSePJDO2fHzzxFjsvsAq2PkC-&index=43&t=0s>
- ¿Qué son los probióticos?:
 - <https://www.youtube.com/watch?v=1eJRgMSKcs4&t=20s>
 - <https://www.mayoclinic.org/es-es/prebiotics-probiotics-and-your-health/art-20390058>
- Uso de probióticos en enfermedades alérgicas:
 - https://www.youtube.com/watch?v=1CfluaDa0_M
 - <https://clinicojeda.es/tratamiento-asma-alergias/probioticos-y-alergias/>
- Guía Española para el Manejo del Asma:
 - https://fenaer.es/wp-content/uploads/2017/07/Guia_GEMA_pacientes.pdf

CAPÍTULO 39 La alergia y el deporte

Dr. Javier Domínguez Ortega

Médico especialista en Alergología. Médico adjunto del Servicio de Alergia del Hospital Universitario La Paz, Madrid

RESUMEN

- La alergia inducida por el ejercicio se produce al tomar un alimento al que el paciente está sensibilizado y se realiza ejercicio físico en un tiempo que puede ser de hasta 6 horas tras la ingesta. Un diagnóstico alergológico correcto es fundamental para evitar nuevos episodios, porque, en algunos casos, se desarrolla una anafilaxia, que es la reacción alérgica más grave.
- El asma inducida por el ejercicio asocia un conjunto de síntomas respiratorios que se desencadenan al hacer ejercicio físico. Los síntomas típicos incluyen la presencia de tos, acompañada o no de sensación de falta de aire, sibilancias ("pitos") y opresión torácica, durante o tras haber realizado un ejercicio intenso, de entre 5 y 10 minutos de duración. Estos síntomas, por lo general, ocurren durante el ejercicio y alcanzan su máxima expresión sobre los 5-10 minutos después de finalizarlo.
- Es importante conocer que el asma inducida por ejercicio cesa espontáneamente, normalmente entre los 20 y 40 minutos después de haber comenzado. Posteriormente, presenta un período refractario, en el que los pacientes no padecerán crisis o estas serán de menor intensidad, lo que facilita su prevención.
- El asma inducida por el ejercicio es más probable en aquellas personas que sufren síntomas de asma a diario, por tener un asma más grave, pero especialmente porque no tienen la enfermedad bien controlada.
- Es preciso establecer un correcto diagnóstico por parte del médico especialista, así como elegir bien el ejercicio que se va a realizar. Antes de iniciar el esfuerzo intenso, es necesario un período de calentamiento y tomar la medicación prescrita por el médico. Se recomienda, igualmente, evitar la exposición a otras circunstancias (humos, irritantes, temperaturas extremas) que podrían favorecer la aparición de una crisis de asma.

■ PRACTICAR DEPORTE ¿ES PERJUDICIAL O BENEFICIOSO SI SE TIENE UNA ENFERMEDAD ALÉRGICA?

El ejercicio físico es una actividad fundamental que desarrollan todos los seres humanos durante algún momento de su existencia, si bien en distinto grado y

de modo también diferente según múltiples variables, que incluyen factores personales, geográficos, afectivos y culturales. Esta tendencia a la realización de ejercicio y actos locomotores rítmicos ofrece, junto a la mejora de distintos procesos fisiológicos, una sensación de placer, a la vez que mantiene la agilidad corporal, favorece muchas veces la socialización del individuo y ejerce

una influencia psicológica en el ámbito del desarrollo personal. Por el contrario, la no realización de ejercicio favorece la aparición de obesidad, alteraciones metabólicas y degeneración osteoarticular.

■ ¿QUÉ ES LA URTICARIA INDUCIDA POR EJERCICIO?

Es la enfermedad en la que se produce un cuadro de urticaria (picor en la piel y formación de "ronchas" o habones) tras la realización de un esfuerzo físico, no necesariamente intenso. En la mayoría de los casos se ha comprobado que existe una relación entre la ingesta de un alimento y la realización de ejercicio, en un intervalo de 2 a 6 horas tras la ingesta de dicho alimento. En esta enfermedad, si el paciente ingiere ese mismo alimento pero no realiza ningún ejercicio, no se produce ningún cuadro clínico. En su forma más grave, se puede llegar a presentar un cuadro de anafilaxia, aunque de toda la alergia a alimentos que llega a las consultas de Alergología solo el 1 % es anafilaxia inducida por ejercicio. En algunas ocasiones, también puede desencadenarse cuando se ingiere el alimento inmediatamente después de haberse practicado el ejercicio.

■ ¿CUÁLES SON LOS ALIMENTOS MÁS FRECUENTEMENTE IMPLICADOS EN LA ALERGIA INDUCIDA POR EL EJERCICIO?

Puede tratarse de cualquier alimento, por lo que la sospecha de tener esta enfermedad hace necesario que se consulte a un alergólogo para intentar identificar el alimento y evitar así nuevos episodios. En nuestro entorno, los alimentos más frecuentemente implicados son de origen vegetal. De modo especial, frutas y verduras constituyen una causa frecuente, posiblemente por la alta frecuencia de sensibilización a una proteína presente en ellas, la LTP o proteína de transferencia de lípidos. No obstante, puede deberse a cualquier alérgeno alimentario, y entre estos destacan los cereales (fundamentalmente el trigo y concretamente una proteína que contiene, la omega 5-gliadina), los frutos secos, las legumbres o, incluso, especias. Se han descrito casos relacionados con otros alimentos no vegetales como el marisco.

■ ¿CÓMO SE PREVIENE LA URTICARIA-ANAFILAXIA INDUCIDA POR EL EJERCICIO?

La prevención de los cuadros de urticaria-anafilaxia inducida por el ejercicio se basa en el hecho de evitar



El asma inducida por ejercicio engloba un conjunto de síntomas respiratorios que se desencadenan al hacer ejercicio físico.

la ingesta de los alimentos responsables durante las 4 a 6 horas previas a realizar ejercicio. En el caso que se hayan ingerido esos alimentos, el paciente debe ser muy consciente de no realizar esfuerzos físicos en ese intervalo horario. Para ello, es necesario que el paciente conozca el alimento implicado, incluyendo aquellas formas de presentación en las que pueda estar como alérgeno oculto.

■ ¿QUÉ ES EL ASMA INDUCIDA POR EL EJERCICIO?

Se trata de un conjunto de síntomas respiratorios que se desencadenan al realizar ejercicio físico. El ejercicio ha de ser intenso, de entre 5 y 10 minutos de duración. Aunque se utilizan muchas veces indistintamente, asma inducida por ejercicio (AIE) y broncoespasmo inducido por ejercicio (BIE), es más correcto este último término. El BIE se define como un estrechamiento transitorio de las vías respiratorias inferiores después del ejercicio, en presencia o ausencia de asma clínicamente reconocida. Por el contrario, el concepto de asma inducida por el ejercicio es más global y va más allá de una simple asociación del ejercicio como posible causa del asma, ya que, en la mayor parte de los pacientes con asma, independientemente de su causa y gravedad, el ejercicio se comporta como un agravante o desencadenante de síntomas asmáticos. Por tanto, el ejercicio sería en realidad uno de los estímulos que inducen episodios de broncoespasmo y la presencia de AIE se ha de considerar como una expresión de la falta del control adecuado del asma. Esta situación, que se

puede repetir cada vez que se realiza esfuerzo físico, y no siempre además con el mismo nivel de esfuerzo, limita claramente las actividades que quiere realizar el paciente con asma y, con ello, la calidad de vida del mismo.

■ ¿ES FRECUENTE EL ASMA INDUCIDA POR EL EJERCICIO?

La frecuencia de afectación varía según la población que se estudie. Puede llegar al 4-20 % de la población general, y hasta el 75-95 % de los sujetos ya diagnosticados de asma, especialmente si el asma no está controlada. No obstante, no son cifras homogéneas puesto que los distintos investigadores usan métodos distintos para establecer el diagnóstico, los factores ambientales (frío, temperatura, humedad, contaminación, etc.) varían en muchas regiones a lo largo del año e, incluso, no hay que olvidar que el asma es una enfermedad que se puede presentar con una gran variabilidad estacional.

En los deportistas de élite las cifras pueden alcanzar, e incluso superar, el 50 %, siendo especialmente frecuente entre los que practican deportes de invierno. Está en relación con las condiciones ambientales en que el ejercicio se lleva a cabo, el tipo de deporte y el máximo nivel de esfuerzo exigido. Sin embargo, de cara a la población general, debemos recordar que muchos de estos atletas son capaces de alcanzar un alto nivel competitivo, lo que demuestra que los pacientes con asma pueden ser físicamente activos y llegar a realizar un nivel óptimo de ejercicio.

■ ¿QUÉ SÍNTOMAS NOTA EL PACIENTE QUE TIENE ASMA INDUCIDA POR EJERCICIO?

Cuando se realiza una actividad física por primera vez, es normal cansarse, e incluso presentar una cierta sensación de ahogo. En los pacientes asmáticos, tanto niños como adultos, que no han hecho deporte antes, estas sensaciones son todavía más fuertes. Por ello, la adaptación del paciente con asma a la actividad deportiva debe ser muy progresiva, para que con el tiempo aprenda a distinguir entre la sensación de ahogo normal debida a la realización de un ejercicio intenso y la sensación de ahogo por tener asma. Los síntomas típicos del asma inducida por ejercicio incluyen la presencia de tos, acompañada o no de disnea (sensación de falta de aire), sibilancias ("pitos") y opresión torácica durante o tras haber realizado un ejercicio. Estos síntomas, por lo general, ocurren durante el ejercicio extenuante y alcanzan su máxima expresión sobre los

5-10 minutos después de finalizarlo. También pueden presentarse síntomas atípicos como la sensación de no poder mantener la forma física habitual o malestar abdominal. Además, no todo individuo que sufre falta de aire tiene AIE. Hay que tener presente que otras enfermedades como las alteraciones cardíacas, la EPOC, algunas enfermedades laringeas o incluso la anemia, pueden cursar con síntomas parecidos y peor tolerancia al esfuerzo.

■ ¿QUÉ OCURRE DESPUÉS DE LA APARICIÓN DE LOS PRIMEROS SÍNTOMAS?

Tras los síntomas, y siempre que haya reposo, entre 30 y 60 minutos después de haber comenzado el ejercicio, se produce una vuelta a la normalidad en el calibre bronquial y desaparece la sensación de falta de aire, de modo que los pacientes se recuperan. Este tiempo, lógicamente, se puede acortar si se emplea medicación de alivio. Curiosamente, en más de la mitad de los casos de AIE, existe un período, de 2 a 4 horas de duración, durante el cual no aparece de nuevo el broncoespasmo, por más que se continúe haciendo ejercicio. Este período refractario puede inducirse mediante precalentamiento y utilizarse para que el sujeto con asma no disminuya su rendimiento deportivo.

■ ¿POR QUÉ EL EJERCICIO FÍSICO PUEDE PROVOCAR ASMA?

Durante la realización del ejercicio físico, el músculo se ve sometido a un mayor esfuerzo mecánico, lo que obliga a que el sistema respiratorio sea más eficiente. Se necesita eliminar anhídrido carbónico (CO₂) y aportar oxígeno acorde con el esfuerzo físico realizado. Para ello, se aumenta la frecuencia respiratoria unas 10-15 veces respecto a los niveles de reposo, lo que provoca un enfriamiento y sequedad relativa de la vía respiratoria por pérdida de agua, que representa para el paciente asmático uno de los estímulos más importantes para la aparición del asma por esfuerzo.

El enfriamiento y la sequedad provocan cambios en la osmolaridad de la mucosa, lo que lleva a que, por un lado, que se produzca que unas células llamadas mastocitos, con numerosos gránulos que contienen distintos mediadores químicos, se degranulen y liberen esos mediadores (como prostaglandinas, leucotrienos e histamina) que tienen efecto broncoconstrictor. Además, estos cambios bruscos de temperatura y la llegada de contaminantes de diversa índole que se hallan en el aire respirado, y que pueden alcanzar los lugares más

Tabla 1. Clasificación del control del asma en adultos según GEMA 5.0

	Bien controlada (Todos los siguientes)	Parcialmente controlada (Cualquier medida en cualquier semana)	Mal controlada
Síntomas diurnos	Ninguno o ≤ 2 días al mes	> 2 días a la semana	
Limitación de actividades	Ninguna	Cualquiera	
Síntomas nocturnos/ despertares	Ninguno	Cualquiera	
Necesidad medicación de alivio (rescate) (agonista β_2 adrenérgico de acción corta)	Ninguna o ≤ 2 días al mes	> 2 días a la semana	Si ≥ 3 características de asma parcialmente controlada
Función pulmonar			
FEV1	> 80 % del valor teórico o z-score (-1,64)	< 80 % del valor teórico z-score (-1,64)	
PEF	> 80 % del mejor valor personal	< 80 % del mejor valor personal	
Exacerbaciones	Ninguna	≥ 1/año	≥ 1 en cualquier semana

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

distales del árbol respiratorio, inducen una cierta irritabilidad bronquial a través de una estimulación directa del nervio vago. El resultado de todo ello es la aparición del broncoespasmo. Quizá por eso, los deportes de invierno (esquí de fondo, patinaje sobre hielo, etc.) conllevan un mayor riesgo para desarrollar AIE que los practicados en un ambiente templado y húmedo.

■ ¿EL EJERCICIO ES PERJUDICIAL PARA EL ASMA BRONQUIAL?

No, en absoluto. Todo lo contrario, pues el ejercicio regular aumenta la capacidad vital y con ello la capacidad respiratoria de la persona con asma. La persona con asma no debe abstenerse de realizar ejercicio físico por su mera condición de asmático, ya que el ejercicio físico, realizado de manera adecuada a su patología, puede reportarle grandes beneficios. Es un grave error sobreproteger a los pacientes asmáticos, niños o adultos, e impedirles realizar ejercicio físico. No obstante, no hay que olvidar que la adaptación del individuo con asma a la actividad deportiva debe ser muy progresiva, para que con el tiempo aprenda a distinguir entre la sensación de ahogo normal por un ejercicio intenso y la sensación de ahogo causada por el asma. Afortunadamente, por sus propias características fisiopatológicas, que ya hemos comentado previamente, el asma inducida por ejercicio raramente resulta en hospitalización o muerte, aunque no hay que confiarse, tener el tratamiento de alivio a mano y consultar en un servicio médico si la evolución

de la crisis lo requiere. Además, con un entrenamiento y un tratamiento adecuados se pueden reducir los síntomas del asma inducida por el ejercicio.

■ ¿EXISTE ALGÚN DEPORTE QUE RESULTE MÁS INDICADO PARA LOS PACIENTES CON ASMA INDUCIDA POR EL EJERCICIO?

El primer paso que hay que valorar en un paciente con asma que quiere realizar cualquier ejercicio sería comprobar su grado de control de la enfermedad (tabla 1) y ajustar el tratamiento médico para alcanzar y mantener el mismo.

No existe el ejercicio perfecto para las personas con asma. Lo ideal es elegir un deporte que le guste y le haga sentirse bien. Se tiene el concepto de que las actividades intensas y que duran menos de dos minutos son menos inductoras de broncoespasmo y, sin embargo, eso no es verdad. Lo mejor es una prescripción de cualquier tipo de deporte ajustado a la frecuencia cardíaca en una prueba de esfuerzo. En función de su poder de desencadenar un broncoespasmo, los deportes se pueden clasificar en los de riesgo bajo, medio y elevado (tabla 2).

Los deportes más recomendables son los que se realizan de modo aeróbico, preferentemente con pausas de descanso y en ambientes húmedos y cálidos. Alguno de los deportes más aconsejables son la marcha, la bicicleta de paseo o la natación. La natación, al margen de una mayor facilidad para desplazar el peso

Tabla 2. Clasificación de los deportes según el riesgo de desencadenar broncoespasmo

Bajo riesgo	Riesgo intermedio	Alto riesgo
<ul style="list-style-type: none"> Natación y saltos de trampolín <i>Footing</i> Marcha a pie Excursionismo (<i>trekking</i>) Golf Bicicleta por terreno llano Gimnasia de mantenimiento Escríma Yoga, pilates y <i>tai-chi</i> Béisbol Atletismo: saltos y lanzamientos Tiro olímpico y tiro con arco <i>Cricket</i> 	<ul style="list-style-type: none"> Artes marciales (judo, kárate y taekwondo, etc.) Ciclismo de montaña Waterpolo Deportes de invierno con protección Deportes de pelota individuales Media maratón Hockey hielo con protección Patinaje sobre hielo con protección Gimnasia rítmica y deportiva Carreras de velocidad Hockey hierba 	<ul style="list-style-type: none"> Carreras de larga distancia Fútbol (salvo el portero) Baloncesto Rugby o fútbol americano Balonmano Hockey sobre hielo sin protección Deportes de invierno sin protección

corporal al realizarse en agua, induce menor grado de broncoconstricción porque el ambiente en las piscinas, sobre todo las cubiertas, es más húmedo y cálido. Además, la natación fortalece los músculos del tórax que facilitan la respiración e, incluso, favorece la movilización de las secreciones bronquiales.

■ ¿EXISTE ALGÚN DEPORTE NO RECOMENDABLE PARA LOS PACIENTES CON ASMA?

Los deportes con mayor componente anaeróbico (es decir, realizados a frecuencias cardíacas elevadas: 85-90 % de la frecuencia cardíaca máxima) son más facilitadores de ataques de asma que los ejercicios de componente aeróbico (es decir, realizados a frecuencias cardíacas medianas: 65-80 % de la frecuencia cardíaca máxima). Por tanto, todos los deportes pueden tener un riesgo alto de desencadenar un broncoespasmo si se realizan a frecuencias cardíacas elevadas.

Salvo el buceo con bombonas de aire comprimido y la pesca submarina, el paciente con asma puede practicar cualquier deporte. El buceo de profundidad con bombonas de aire comprimido no es una actividad recomendable, por los cambios de presión que conlleva y por la imposibilidad de hacer frente a una crisis de asma a una cierta profundidad, resultando muy difícil llevar a cabo las maniobras de descompresión necesarias para emerger a la superficie sin riesgos de barotrauma en caso de darse una crisis de asma. Los ejercicios en ambiente frío, como los que se realizan en la nieve y el hielo, se pueden permitir tomando alguna precaución, como cubrir la boca con bufandas que impidan la inhalación directa del aire frío, que es lo que más puede favorecer la aparición de una crisis.

■ LOS NIÑOS QUE PADECEN ASMA DE ESFUERZO ¿DEBERÍAN ESTAR EXENTOS DE ACTIVIDADES FÍSICAS O DE REALIZAR LA ASIGNATURA DE EDUCACIÓN FÍSICA?

En absoluto. En la infancia, la actividad motriz influye de forma decisiva en la conducta futura del niño. La educación física procura que el niño vaya adquiriendo conciencia de sí mismo, afirme su personalidad, aumente su predisposición a relacionarse con otros, aprenda a dar y a recibir ayuda y a adquirir hábitos de salud y comportamientos sociales adecuados. La actividad física en el niño se puede materializar mediante la educación física, juegos, deporte de recreación y deporte de alto rendimiento. Además, el ejercicio físico ayuda a disminuir el riesgo de obesidad cuya prevalencia en la edad infantil oscila entre el 6 y 39 % en los países occidentales y el 80 % de los niños obesos siguen siéndolo en la edad adulta.

Es importante que los entrenadores y profesores de Educación Física permitan que los niños con asma determinen su propio ritmo, sin imponerles la intensidad, evitando la presión por el rendimiento. Es recomendable conocer los principios básicos de actuación en caso de crisis. Solo se debería evitar la realización del ejercicio si el niño tiene un asma no controlada y ya sufre los síntomas antes del inicio del esfuerzo. Se pueden potenciar las adaptaciones de la clase de educación física, evitando realizar ejercicios al aire libre cuando haya mucha concentración de pólenes en la atmósfera, o períodos de mucho frío, o si el niño presenta una infección. En esos casos se debe adaptar el ejercicio realizado o las actividades deportivas a sus circunstancias, realizando otro tipo de actividad física, acompañado de un mayor tiempo de calentamiento.

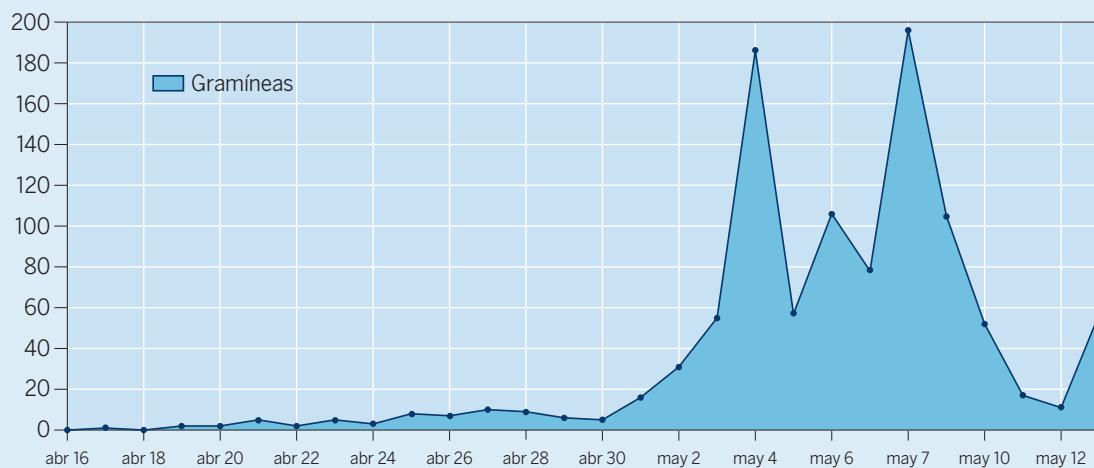


Figura 1. Recuento de pólenes de gramíneas en Madrid (Estación de la Clínica Subiza) en mayo de 2020. Disponible en: www.seaic.org y www.polenes.com

■ UN PACIENTE ALÉRGICO AL POLEN ¿PUEDE TENER MÁS PROBLEMAS AL REALIZAR EJERCICIO EN LOS MESES DE PRIMAVERA?

La respuesta es sí. Cuando un paciente respira por la boca, y no por la nariz porque padece una obstrucción nasal, el aire que llega a los bronquios no se ha calentado ni humidificado y puede provocar una crisis. El paciente alérgico al polen (o a cualquier otro alérgeno) no tratado de forma adecuada suele tener problemas para respirar correctamente por la nariz. Si a ello se suma el hecho de que la propia presencia del alérgeno en el ambiente (polen, en este caso) es por sí mismo capaz de provocar asma, es fácil comprender que se suman varios factores que aumentan el riesgo. Además, en las grandes ciudades la exposición al polen se puede ver agravada por la contaminación ambiental.

■ ¿QUÉ RECOMENDACIONES GENERALES DEBEN INDICARSE EN UNA PERSONA CON ASMA QUE QUIERE HACER EJERCICIO?

- Evitar realizar una actividad física intensa cuando el asma del día a día no está controlada, si se tiene una infección respiratoria o si se está muy sintomático. Cuando se utiliza el medidor de flujo máximo, nunca se debe hacer ejercicio si se registran flujos anormalmente bajos.
- Llevar a cabo siempre un calentamiento prolongado y progresivo de, como mínimo, 15 minutos de duración y que asemeje las condiciones ambientales y el gesto deportivo del deporte que se vaya a realizar.

Evitar hacer ejercicios muy intensos o de mucha duración, especialmente mientras no se haya alcanzado una buena condición física y no se conozcan los límites personales del ejercicio.

- Ajustar la prescripción de ejercicio a la frecuencia en la que el paciente presenta síntomas asmáticos, estableciendo pausas recuperadoras. Evitar ejercicios cercanos al 90 % de la frecuencia cardíaca máxima, que se calcula mediante la fórmula: $220 - \text{edad en años}$.
- En lo posible, realizar los deportes en ambientes calientes y húmedos, poco contaminados y sin humos. Intentar respirar por la nariz, lo que garantiza un mejor calentamiento y humidificación del aire. En los asmáticos con alergia a pólenes, es conveniente conocer los niveles de polen a través de www.polenes.com, y en los días de mucho viento y elevada polinización, realizar el deporte en el gimnasio o en una instalación cubierta (figura 1).
- No cometer imprudencias estando solo o en situaciones de riesgo. Este hecho es especialmente importante cuando se realicen deportes que entrañen un cierto peligro, como montañismo, escalada, ciclismo de montaña, *rafting*, etc.

■ ¿CÓMO SE DIAGNOSTICA EL ASMA INDUCIDA POR EL EJERCICIO?

La historia clínica es muy importante pero hay que tener en cuenta que solo la presencia de síntomas sugerentes de BIE o AIE, no sirven para el diagnóstico y, menos aún si estamos ante una situación que requiera

Tabla 3. Criterios de positividad indicados para las distintas pruebas de provocación bronquial

Pruebas de provocación con ejercicio	$\geq 10\%$ de caída en el FEV1
Prueba de provocación con metacolina	$\geq 20\%$ de caída en el FEV1 y PC ₂₀ con $< 4\text{ mg/ml}$
Prueba de provocación con manitol	$\geq 15\%$ de caída en el FEV1
Prueba de provocación con suero salino hipertónico	$\geq 15\%$ de caída en el FEV1
Prueba de hiperventilación voluntaria isocápnica	$\geq 10\%$ de caída en el FEV1

una confirmación objetiva por sus implicaciones legales (deporte de élite, federaciones deportivas, limitaciones laborales, etc.). Por ello la prueba diagnóstica de elección es la prueba de esfuerzo.

Esta prueba consiste en comparar la función pulmonar antes y después de realizar un esfuerzo físico, para tratar de averiguar si tras el ejercicio se produce una disminución del VEMS (volumen de aire espirado en el primer segundo) o FEV1 por sus siglas en inglés. Para llevar a cabo la prueba, el paciente realiza una espirometría en condiciones basales y se le solicita que corra durante unos 6-8 minutos sobre un tapiz rodante o en una bicicleta ergonómica. Debe alcanzarse una intensidad del 85 % del máximo de la frecuencia cardíaca teórica, lo que suele ser suficiente para sujetos no entrenados. En ocasiones, puede ser necesario reproducir las condiciones ambientales en las que el asma aparece, y realizar un esfuerzo al aire libre o durante más tiempo. En el caso de niños, tres minutos de carrera en una cinta pueden ser suficientes para establecer el diagnóstico.

En deportistas de élite o sujetos muy entrenados, a veces esta técnica no es concluyente por lo que se precisa el soporte de otras, orientadas a demostrar la presencia de hiperreactividad bronquial (pruebas de provocación bronquial con metacolina, histamina, manitol o suero salino hipertónico) o de hiperventilación isocápnica.

Las positividades aceptadas para estas pruebas se detallan en la tabla 3. Además, se emplea el grado de caída del FEV1 para clasificar la intensidad de la enfermedad (tabla 4).

■ ¿QUÉ SE PUEDE HACER PARA EVITAR EL ASMA POR EJERCICIO?

En primer lugar, es preciso un correcto diagnóstico por parte del médico especialista. También hay que elegir bien el ejercicio que se desea realizar en función de todas las variables que ya se han comentado (figura 2). Solo tras el diagnóstico se puede establecer el mejor tratamiento, que dependerá del grado de

Tabla 4. Clasificación de la gravedad en función de la intensidad de la caída del FEV1

La severidad de la BIE se mide en:

Leve	$> 10\%$ pero $< 25\%$
Moderada	$> 25\%$ pero $< 50\%$
Grave	$> 50\%$

Una caída del FEV1 del 30 % o mayor en una persona que usa esteroides inhalados ya se considera grave

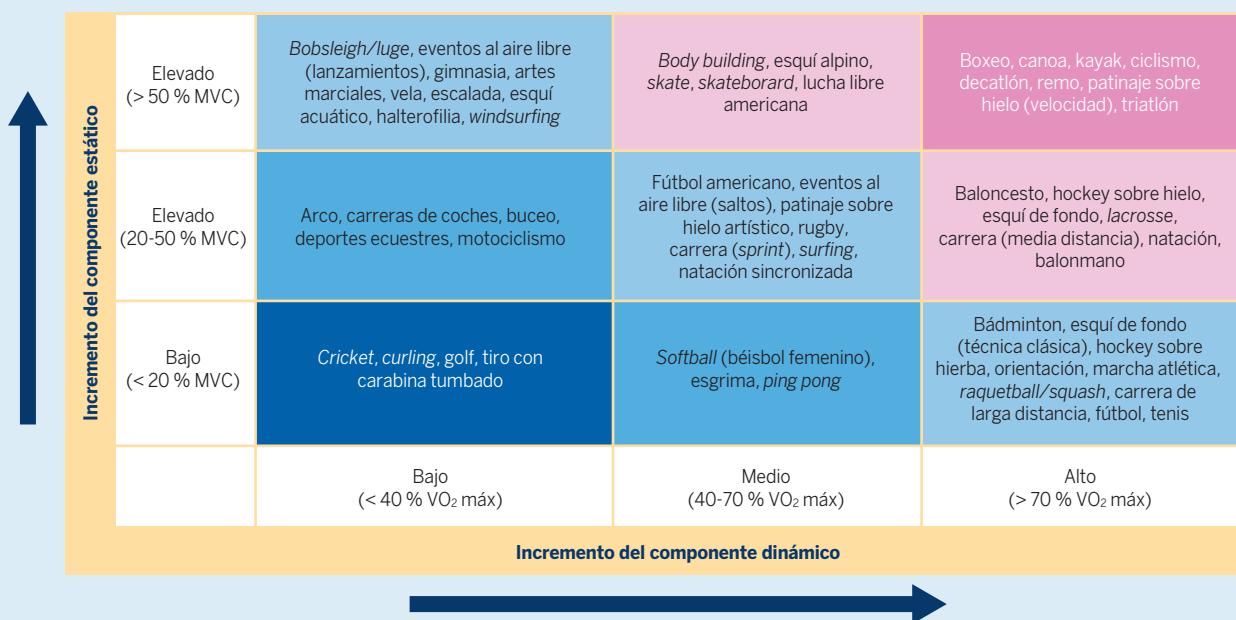
FEV1: volumen espiratorio forzado en el primer segundo; BIE: broncoespasmo inducido por ejercicio.

Fuente: Parsons, J. P., et al. *Am J Respir Crit Care Med*, 187 (2013): 1.016-1.027.

asma de cada paciente, en particular de acuerdo a las recomendaciones recogidas en las guías de manejo de la enfermedad. Antes de iniciar el esfuerzo intenso, es necesario el calentamiento y tomar la medicación prescrita. Obviamente, se recomienda evitar la exposición a humos, olores irritantes, temperaturas extremas, etc., que podrían favorecer la aparición de la crisis.

Como tratamiento específico del AIE, se emplean los siguientes medicamentos:

- El tratamiento de elección es el uso de agonistas beta-2 adrenérgicos de acción corta (SABA) empleados de manera ocasional, unos 10 minutos antes del ejercicio, como el salbutamol o la terbutalina. Si se usan de manera regular, presentan una progresiva pérdida de efectividad. Por su efecto de acción rápida, también se utiliza el formoterol, que no es un SABA, sino un broncodilatador de acción prolongada (LABA)
- Los glucocorticoides inhalados deben añadirse cuando la necesidad de los SABA sea continuada, ya que disminuyen la frecuencia e intensidad de las crisis.
- Los antileucotrienos, como el montelukast o el zafirlukast, son una opción terapéutica, ya que su eficacia es similar a los LABA en la prevención de obstrucción bronquial causada por el ejercicio, pero



Adaptado de: Mitchell, J. H., et al. «Task Force 8: Classification of sports». J Am Coll Cardiol, 45 (2005): 1.364-1.367

Figura 2. Clasificación de los deportes, basada en el consumo máximo de oxígeno (VO_2 máx.) y la contracción muscular voluntaria (MVC) ejercida por el deportista

no son útiles en el momento agudo, cuando aparecen los síntomas.

- Las cromonas tienen un efecto protector inferior al de los fármacos beta-2 agonistas y existe además un efecto dependiente de la dosis para el cromoglicato disódico, pero no para el nedocromil. Su efecto protector es inferior a las dos horas, por lo que su uso es cada vez más limitado.

■ Y SI A PESAR DE TODAS LAS MEDIDAS APARECEN LOS SÍNTOMAS, ¿QUÉ PUEDE HACER EL PACIENTE?

Se aconseja, en primer lugar, interrumpir el esfuerzo, pero, si los síntomas son leves, puede continuarse con una recuperación lenta, realizando ejercicios de respiración controlada, haciendo respiraciones progresivamente más lentas y profundas a medida que remitan los síntomas. Si los síntomas son importantes, deberá administrarse la medicación que tenga prescrita y esperar tranquilo a que haga su efecto, respirando lentamente y, de preferencia, sentado o de pie (no acostado). El asma inducida por ejercicio no suele requerir medidas excepcionales, y solo si la situación empeora y no se controla, se acudirá a Urgencias.

■ ¿QUÉ MEDICACIÓN ESTÁ PERMITIDA PARA LOS DEPORTISTAS FEDERADOS QUE SUFREN ASMA INDUCIDA POR EL EJERCICIO?

- Beta-2 agonistas. Aunque está prohibido cualquier fármaco de este grupo terapéutico, selectivos y no selectivos, se puede utilizar el salbutamol (cantidad máxima de 1.600 µg en 24 horas), el salmeterol (cantidad máxima 200 µg en 24 horas) y el formoterol (54 µg en 24 horas), si se administran por inhalación y siempre para uso terapéutico.
- Glucocorticosteroides. Están prohibidos todos los glucocorticosteroides cuando se administren por vía oral, intravenosa, intramuscular o rectal.
- Los antileucotrienos, la inmunoterapia con alérgenos o las cromonas no se incluyen como sustancias dopantes.

■ ¿CÓMO SE PUEDE SABER SI UN MEDICAMENTO QUE UTILIZA EL DEPORTISTA ESTÁ PROHIBIDO?

Se puede consultar si la medicación aparece en la lista de sustancias y métodos prohibidos en el deporte.

Para ello, la Agencia Española de Protección de la Salud en el Deporte (AEPSAD) pone a disposición la aplicación de teléfono móvil y escritorio "NoDop". También se puede consultar directamente en la página web de la AEPSAD: <https://aeapsad.culturaydeporte.gob.es/control-dopaje/sustancias-y-metodos-prohibidos.html>. Con carácter anual se publica también una actualización en el BOE (<https://boe.es/>).

Si la medicación aparece en el listado y el paciente con asma requiere dicho medicamento para el control de la enfermedad, se debe solicitar una Autorización de Uso Terapéutico (AUT). Para ello, el propio interesado, deberá cumplimentar el formulario correspondiente y presentarlo en el tiempo y la forma indicados.

■ ¿CUÁNDO SE PUEDE PEDIR UNA AUTORIZACIÓN DE USO TERAPÉUTICO PARA EVITAR LAS CONSECUENCIAS DE UN POSIBLE POSITIVO Y LA SOSPECHA DE DOPAJE?

Una AUT es un certificado que emite la organización antidopaje de España, la AEPSAD, o la federación internacional correspondiente, y que autoriza a utilizar un medicamento que contiene sustancias prohibidas en el deporte a través de una vía de administración, en unas dosis concretas y durante un período de tiempo determinado.

Se necesitan varios requisitos:

- Demostrar, mediante informes precisos y pruebas clínicas avaladas por un médico, que se padece una enfermedad.
- Que la sustancia prohibida es necesaria para tratar un problema médico agudo o crónico de tal naturaleza que la salud experimentaría un deterioro significativo si el deportista no fuera tratado.
- Que es muy improbable que el tratamiento pueda producir una mejora del rendimiento superior a la

que podría preverse al regresar a un estado de salud normal.

- Que no existe una alternativa terapéutica razonable al uso de la sustancia prohibida.

El último responsable de la solicitud es el deportista o su representante legal, en caso de que sea menor de edad. Todo deportista que necesite una AUT deberá solicitarla tan pronto como sea posible.

■ BIBLIOGRAFÍA

- AGENCIA ESPAÑOLA DE PROTECCIÓN DE LA SALUD EN EL DEPORTE. Autorizaciones de uso terapéutico. <https://aeapsad.culturaydeporte.gob.es/control-dopaje/autorizaciones-de-uso-terapeutico.html>. (Fecha de consulta: 27 de septiembre de 2020.)
- AGENCIA ESPAÑOLA DE PROTECCIÓN DE LA SALUD EN EL DEPORTE. Sustancias y métodos prohibidos y sus efectos nocivos para la salud. <https://aeapsad.culturaydeporte.gob.es/control-dopaje/sustancias-y-metodos-prohibidos.html>. (Fecha de consulta: 27 de septiembre de 2020.)
- ATCHLEY, T. J., y D. M. SMITH. «Exercise-induced bronchoconstriction in elite or endurance athletes: Pathogenesis and diagnostic considerations». *Ann Allergy Asthma Immunol*, 125 (2020): 47-54.
- BARRANCO SANZ, P., E. GÓMEZ TORRIJOS, J. DELGADO ROMERO, e Y. RIJO CALDERÓN. «Formas especiales de asma: asma o broncoespasmo inducido por ejercicio, asma y embarazo, asma en el anciano, enfermedad respiratoria exacerbada por la toma de antiinflamatorios no esteroides, asma grave no controlada y de difícil control». En I. J. Dávila González, I. Jaúregui Presa, J. M. Olaguibel Rivera y J. M. Zubeldia Ortuño, eds. *Tratado de Alergología*. 2.^a ed. Madrid: Ergon, 2015, 623-641.
- BOULET L. P., y P. M. O'BYRNE. «Asthma and exercise-induced bronchoconstriction in athletes». *N Engl J Med*, 372 (2015): 641-8.
- GEMA 5.0. *Guía Española para el Manejo del Asma*. 2020. <http://www.gemasma.com>
- LANG, J. E. «The impact of exercise on asthma». *Curr Opin Allergy Clin Immunol*, 19 (2019): 118-125.

CAPÍTULO 40

La alergia y la escuela

Dra. Paloma Poza Guedes

Médico especialista en Alergología. Servicio de Alergología del Hospital Universitario de Canarias, Tenerife

Dr. Ruperto González Pérez

Médico especialista en Alergología. Servicio de Alergología del Hospital Universitario de Canarias, Tenerife

Dr. Francisco Javier Contreras Porta

Médico especialista en Alergología. Servicio de Alergología del Hospital Universitario La Paz, Madrid

RESUMEN

- Las enfermedades alérgicas son cada vez más frecuentes en los niños en edad escolar, y han supuesto un cambio para los colegios, que deben adaptarse a sus necesidades para poder ofrecer una escolarización segura e integradora.
- La alergia alimentaria es un factor relevante para una escolarización segura y requiere una planificación por parte del centro para evitar riesgos y organizar a todo el personal implicado. La familia, el médico y los docentes deben colaborar con objeto de lograr una estrategia conjunta eficaz.
- Con respecto al asma bronquial, los centros educativos deberían informar y formar a los profesionales del centro educativo, reducir el riesgo de exposición a los desencadenantes y disponer de los recursos necesarios para manejar las crisis de asma de forma adecuada, en caso de que se produzcan.
- Con una buena colaboración entre la familia y el centro, los alumnos con alergia o asma pueden realizar con normalidad la mayor parte de las actividades escolares.

■ ¿QUÉ IMPORTANCIA TIENEN LAS ENFERMEDADES ALÉRGICAS EN LA ESCUELA?

El incremento de las enfermedades alérgicas en las últimas décadas las ha situado como un destacado problema de salud de forma global, especialmente relevante en la población infantil. Estas enfermedades afectan notablemente la calidad de vida y generan un impacto negativo en el bienestar social y económico, así como en las actividades cotidianas. La prevalen-

cia de las enfermedades alérgicas respiratorias a nivel mundial se sitúa en un 30-40 % de la población, y la alergia alimentaria ronda el 2 % en la población adulta. En niños, sin embargo, se calculan cifras cercanas al 5 % siendo aún mayor el riesgo en aquellos que tienen antecedentes personales o familiares de otras enfermedades alérgicas.

Una de las actividades prioritarias de los niños para su adecuado desarrollo es su formación e integración en el entorno escolar. Para cumplir este objetivo, debe tenerse en cuenta que los escolares se encuentran en

una edad riesgo para presentar enfermedades alérgicas y, por tanto, se deben implementar en su entorno las medidas que aseguren una escolarización sin riesgos. Los responsables de los centros escolares deben conocer todos estos aspectos referentes a la seguridad, y deben ser considerados y protocolizados para que las enfermedades alérgicas no supongan un impedimento en la actividad diaria del centro.

■ ¿CUÁL ES EL CONTEXTO PSICOLÓGICO Y SOCIAL DE LA ALERGIA EN LA ESCUELA?

La población infantil y adolescente de España que está en edad escolar permanece bajo supervisión del centro educativo durante gran parte de la jornada diaria, incluyendo no solo la jornada matutina, sino también gran parte de la jornada de tarde. Esto ha incrementado de forma significativa el número de horas durante las cuales el alumnado se encuentra fuera de la supervisión de sus padres, siendo el personal del centro escolar el que debe asumir tal responsabilidad.

Además, el número de actividades que rodean al centro escolar también han ido aumentando lo cual hace más complejo el contexto: aulas temáticas que requieren cambios durante el día del alumnado, gimnasios, excursiones, intercambios escolares, encuentros deportivos interescolares, etc. El objetivo formativo e integrador de este desarrollo de la docencia es importante, pero hace aún más compleja la integración del escolar con condiciones particulares por alguna enfermedad como es el alumno alérgico.

Conocer el tipo de alergia (ambiental, alimentaria, etc.) y las manifestaciones que puede presentar, las medidas preventivas recomendadas, así como el tratamiento que debe usarse como medida de rescate en caso de urgencia, son vitales para una escolarización integradora del alumnado alérgico.

■ ¿CUÁL ES EL MARCO LEGAL SOBRE EL TRATAMIENTO DE EMERGENCIA EN LA ESCUELA?

Desde el punto de vista legal, tanto la Declaración de Derechos del Niño (1959), como la Constitución Española (1978), como la Ley Orgánica de Protección Jurídica del Menor (1996), establecen que el estado debe asegurar la educación y la protección de la salud en la infancia. En la Ley de Educación (LOE, 2006) se contempla la equidad y la no discriminación del alumnado, así como la flexibilidad para adecuarse a las necesidades de los escolares.



Los escolares se encuentran en una edad riesgo para presentar enfermedades alérgicas y, por tanto, se deben implementar en su entorno las medidas que aseguren una escolarización sin riesgos.

Según la orden del Ministerio de Educación y Ciencia (1992): "dada la importancia de incorporar todo lo relativo a dietas especiales y custodia de alimentos, se ha consensuado un Documento de Recomendaciones sobre la Alimentación en los Centros Educativos, que ha sido aprobado por el Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud, de aplicación en aquellos centros educativos en los que se imparten enseñanzas de régimen general o de régimen especial, en los que se suministre cualquier tipo de alimentación al alumnado".

En la Ley de Seguridad Alimentaria y Nutrición (2011) se contempla que: "los centros escolares con alumnado con alergias o intolerancias alimentarias, diagnosticadas por especialistas mediante el correspondiente certificado médico, deben elaborar dentro de sus posibilidades menús especiales, adaptados a esas alergias o intolerancias".

En su conjunto, este marco legal asegura la integración del niño alérgico en el medio escolar independientemente de sus condiciones particulares, y establece la necesidad de proporcionar los medios para que esto suceda evitando conflictos entre las partes implicadas.

Un tema importante es protocolizar el tratamiento en caso de reacción grave. Para ello es fundamental disponer del documento con el consentimiento expreso firmado por los padres. Debe considerarse que, si bien la administración de tratamiento por parte del personal no sanitario puede ser controvertido, la autorización por los tutores y el médico que emite el informe, y la

existencia de una responsabilidad civil por parte del centro sobre la seguridad del menor mientras esté en él establecen una base legal que apoya este protocolo, y su no cumplimiento implicaría que estarían bajo riesgo de caer en omisión de socorro.

La necesidad de coordinar todas las partes implicadas para la correcta escolarización de este tipo de alumnado obligó a la elaboración de un documento conjunto entre el Ministerio de Educación, Cultura y Deporte, y el Ministerio de Sanidad y Servicios Sociales, que culminó en el "Consenso sobre recomendaciones para una escolarización segura del alumnado alérgico a alimentos y/o látex", que ofrece una guía útil sobre recomendaciones que se deben tener en cuenta por todas las partes a la hora de planificar la estrategia en estos alumnos.

■ ¿CÓMO PODEMOS IDENTIFICAR UNA REACCIÓN ALÉRGICA ALIMENTARIA EN EL ENTORNO ESCOLAR?

Los síntomas pueden expresarse de diversas formas y no difieren de los producidos por otros tipos de alergias. Suelen aparecer en pocos minutos, generalmente en la primera hora tras el contacto con el alimento:

- Los más frecuentes (80 %) son los que afectan a piel y mucosas: picor oral, enrojecimiento conjuntival, *habones* o ronchas aislados, o *urticaria* generalizada, acompañada en ocasiones de hinchazón localizada (*angioedema*) generalmente de labios o párpados.
- Síntomas digestivos: dolor en forma de cólicos abdominales, vómitos, diarrea.
- Síntomas respiratorios: tos, asfixia, sibilancias.
- Síntomas cardiovasculares: mareos, taquicardia, hipotensión, pérdida de conciencia, que pueden llevar al estado de *shock* o parada cardíaca.
- *Anafilaxia*: la aparición de síntomas sistémicos (respiratorios, digestivos o cardiovasculares) indican mayor gravedad y, por tanto, de un desenlace potencialmente mortal.

El conocimiento de estas posibles manifestaciones de la alergia alimentaria por parte del personal de centros escolares (docentes como personal de supervisión/vigilancia) es importante porque deben ser capaces de detectar de forma precoz su aparición y poner en marcha lo antes posible el "Plan de Actuación". La rapidez con que puede evolucionar este tipo de reacciones desde su inicio hasta alcanzar una situación de riesgo vital puede ser de pocos minutos. Los *signos de alarma* ante un paciente con sospecha de reacción alérgica grave son:

- Evolución rápida, en pocos minutos
- Dificultad respiratoria intensa con cianosis (coloración azulada en piel y mucosas)
- Afectación de laringe: pérdida de voz, ronquera, dificultad para tragar, tos perruna
- Vómitos intensos y repetitivos
- Somnolencia repentina o pérdida de conciencia.

■ ¿QUÉ ALIMENTOS SON LOS RESPONSABLES MÁS FRECUENTES DE LA ALERGIA EN LA INFANCIA?

La alergia alimentaria puede estar originada por muchos tipos de alimentos, y su frecuencia varía en función de los hábitos alimentarios de la zona geográfica y de la edad. En España el entorno geográfico de cada zona (costa o interior, norte o sur) determinan diferencias tanto en la dieta como en su hábitat (temperatura, humedad, vegetación, etc.) que condicionan el ambiente y la frecuencia de exposición y/o consumo de unos u otros factores.

Si consideramos que en España prevalece la dieta mediterránea, las causas más frecuentes de alergia alimentaria en los adultos y adolescentes son las frutas y los frutos secos en unas zonas, o los mariscos o pescados en otras. En los niños, existen circunstancias particulares que hacen que, en los primeros años de vida, cuando se encuentra escolarizado, sean muy frecuentes reacciones alérgicas a alimentos de uso cotidiano como son la leche de vaca y el huevo.

Por estos motivos, es fundamental que, a la hora de escolarizar un alumno alérgico, se entregue a los responsables del centro un informe médico que especifique claramente cuáles son los alimentos que se deben evitar. El centro debe custodiarlo y registrar internamente esta información, personalizando para cada escolar alérgico las pautas de evitación, dieta y medidas preventivas que se deberán tomar a lo largo de toda la jornada escolar.

■ ¿POR QUÉ ES IMPORTANTE IDENTIFICAR AL ALUMNO QUE ES ALÉRGICO AL LÁTEX?

El contacto con el *látex* o productos derivados no se limita exclusivamente al ámbito sanitario. Dentro de un centro escolar existen situaciones en las que es posible el uso de objetos que contengan látex: juguetes (globos, pelotas), boquillas de botellas o biberones, gomas de textiles, bandas o telas elásticas, accesorios de disfraces, los mangos de las raquetas, algunas pinturas o accesorios de plástico.



El comedor escolar es el lugar más frecuente donde existe riesgo de presentar una reacción alérgica a alimentos.

Además, en estos escolares debe considerarse el riesgo de contacto indirecto que puede existir por el uso de guantes de este material por parte del personal de cocina durante la manipulación, elaboración o distribución de la comida. Existen alternativas como son los guantes de vinilo o nitrilo que cumplen la misma función higiénica sin riesgo para el paciente alérgico, así como el uso de accesorios de cocina libres de látex para evitar la *contaminación cruzada*.

Si en el colegio existiera enfermería propia o si se realizara algún tipo de campaña sanitaria (revisión médica o vacunación), el personal sanitario debe estar informado previamente para que use el material adecuado con este tipo de pacientes y evitar el látex (guantes, bandas de compresión, material exploratorio, etc.). Si el paciente es también asmático, la inhalación de partículas emitidas en el ambiente por el uso de este tipo de material en su entorno puede ser, por sí solo, suficiente para desencadenar una reacción alérgica, lo cual aumenta aún más el riesgo.

■ ¿DÓNDE Y CUÁNDO EXISTE RIESGO DE PRESENTAR UNA REACCIÓN ALÉRGICA POR ALIMENTOS Y/O LÁTEX EN LA ESCUELA?

Las actividades dentro del centro escolar en las que puede existir riesgo de exposición al alimento o al látex y que pueden ocasionar una reacción alérgica son muy variadas. Además del comedor escolar (el más previsible), existen también otras múltiples situaciones, como:

el desayuno en la clase o las meriendas en los recreos, las comidas durante los desplazamientos al centro en autobús o en excursiones, los talleres de cocina en clase, o la celebración de cumpleaños o de fiestas tradicionales (navidad, carnaval, etc.). En todas ellas, es frecuente la manipulación de alimentos, la cual se produce de forma esporádica y, por tanto, de forma menos controlada. Sin embargo, son momentos casi siempre previsibles y cuyo desarrollo puede planificarse teniendo en cuenta la situación de peligro que puede suponer para este tipo de alumnado alérgico a alimentos/látex.

Las medidas necesarias a tomar pueden ser variadas, como: medidas de separación física para dietas especiales (mesas o salas separadas), identificación de la zona donde se reparten las dietas especiales de forma separada que aseguren la correcta distribución, y evitar el posible intercambio con otros compañeros de comida o utensilios ya usados. En cada caso, deberá valorarse si es posible que se manipulen alimentos en clase de forma segura, por el riesgo de que queden restos en el aula que posteriormente puedan suponer un contacto accidental.

Una adecuada información sobre los alimentos que se deben evitar y la correcta identificación del alumnado en riesgo, por parte de todas las partes implicadas, facilita que tales actividades puedan desarrollarse con la participación integradora de este tipo de alumnado. Si el escolar aún no es por su edad autosuficiente, se recomienda que en determinadas excursiones o viajes escolares esté acompañado por un familiar o docente voluntario que realice la supervisión de cerca y lleve la medicación de emergencia durante todo el evento.

■ ¿CÓMO SE PUEDE PLANIFICAR LA ESCOLARIZACIÓN SEGURA DEL PACIENTE ALÉRGICO A ALIMENTOS?

Para que la vida escolar del paciente alérgico pueda transcurrir de una forma normal e integradora, se deben planificar todos los aspectos que pueden ser susceptibles de riesgo. Es fundamental, para ello, que colaboren todas las partes:

- La familia: responsable de informar por escrito al centro educativo de la existencia de la alergia alimentaria, debe entregar un informe médico que, de forma clara, explique el tipo de alergia que presenta el escolar, y si precisa algún tipo de tratamiento de urgencia. Además, debe aportar una autorización por escrito para la administración de esta medicación al personal docente encargado y debe depositar dicha medicación en el centro.

- El personal sanitario: deberá entregar toda la información necesaria al paciente para su centro escolar, así como colaborar en lo posible en la formación sanitaria del entorno del paciente sobre el tipo de alergia y medidas preventivas a seguir. También debe facilitar las recetas para la medicación de emergencia que haya que depositar en el centro escolar.
- El equipo docente: los centros educativos deben incorporar en su Reglamento Interno todas las actuaciones y el protocolo a seguir en caso de que se produzca alguna reacción alérgica durante el horario escolar, así como favorecer la formación adecuada del personal del centro. Sería deseable que al menos una parte del personal tuviera la formación específica para conocer cómo actuar en caso de reacción alérgica durante el horario escolar.

■ ¿CÓMO MANEJAR LA REACCIÓN ALÉRGICA EN EL HORARIO ESCOLAR? PLAN DE ACTUACIÓN

El documento de "Consenso para la escolarización segura" propone que cada Comunidad Autónoma dé los pasos necesarios para que sus centros escolares establezcan las vías de coordinación entre familia, profesionales sanitarios y docentes, a través del desarrollo de un "Plan de Actuación" adaptado a sus condiciones particulares, y que deberá ser aprobado por el Consejo escolar de cada centro. Este Plan intenta ser una ayuda para establecer los pasos a seguir en el caso de detectarse una situación de emergencia, y su fin es facilitar el procedimiento a personal no sanitario, para que se pueda poner en marcha la ayuda al escolar y alertar al personal sanitario de Urgencias si fuera necesario. Su objetivo será:

- Lograr la correcta identificación del alumnado alérgico a alimentos y/o látex.
- Prevenir la exposición a cualquier cantidad o forma de presentación del alimento o látex.
- Establecer pautas claras de actuación en caso de reacción adversa por contacto accidental.

En la fase previa a la escolarización del alumnado alérgico se recomienda:

- Entrevistar a la familia para la entrega del informe médico.
- Asegurar las vías de comunicación directa por si fuera necesario.
- Depositar la medicación que es precisa en caso de situación de emergencia.

- Recomendar a los padres que deben mantener actualizada la información sobre la situación de la enfermedad alérgica del escolar durante todo el curso, notificando cualquier cambio tanto en el tipo de alergia como en el tratamiento.
- Establecer la responsabilidad de reponer la medicación en caso de que caducara durante el curso escolar.

Dentro de las acciones que se deben desarrollar en cada Comunidad Autónoma están:

- Fomentar en la comunidad educativa una formación básica de la alergia alimentaria o látex, identificar las situaciones de riesgo, prevenirlas e indicar cómo se debe actuar en caso de que se produjera alguna reacción alérgica accidental.
- Promover la formación en primeros auxilios de al menos una parte del personal del centro (si no existiera personal sanitario propio)

Como en muchas Comunidades Autónomas aún no se ha establecido este Plan de Actuación, algunas sociedades médico-científicas implicadas en Alergia y Pediatría, junto con las Asociaciones de Pacientes, han desarrollado un modelo que contiene:

- Los datos del paciente y de contacto de familiares.
- El tipo de alergia alimentaria que presenta.
- El tipo de reacciones que puede presentar y el tratamiento que se debe administrar en cada caso.
- La necesidad de llamar de inmediato al servicio de emergencias (112 o equivalente).
- La obligación de NO dejar solo al escolar.
- La autorización expresa del médico responsable y de los padres/tutores para la administración de dicha medicación si fuera necesario.

El tratamiento no difiere al de cualquier otra reacción alérgica y el médico debe especificar, en cada caso, el que precisa el escolar, según la gravedad de la reacción. La necesidad de aplicar un tratamiento de emergencia en casos graves (anafilaxia) en tan corto espacio de tiempo y generalmente por el propio paciente, su familia o cuidadores, ha favorecido el desarrollo de dispositivos de autoinyección con adrenalina que permiten que personal no sanitario sea capaz de utilizarlo con seguridad. El mecanismo de autodisparo por contacto, la dosis fija única preestablecida, la resistencia a temperatura ambiente y su fácil manejo han permitido que su uso se extienda rápidamente como pieza clave en el plan de autocuidados de los pacientes con riesgo de anafilaxia.

■ ¿TIENEN LOS NIÑOS CON ASMA BRONQUIAL LIMITACIONES EN SUS ACTIVIDADES ESCOLARES?

El asma bronquial es uno de los motivos más frecuentes de absentismo escolar, de visitas a urgencias y de hospitalizaciones, en los alumnos. Al ser una de las enfermedades crónicas más prevalentes en la infancia, es obligado tomar ciertas medidas preventivas en la escolarización del niño con asma. Muchas de las consecuencias negativas derivadas del mal control del asma serían evitables si los alumnos utilizaran de la forma adecuada los tratamientos actualmente disponibles. De hecho, la mayor parte de los niños con asma bien controlada pueden realizar vida normal en la escuela.

La escuela tiene la responsabilidad general de cuidar al niño, incluyendo su salud. El personal docente y no docente del centro ha de responsabilizarse de los cuidados especiales que precisan ciertos alumnos con enfermedades crónicas, como los niños diagnosticados de asma. También los padres deben colaborar al máximo con el centro educativo y mantener una buena comunicación con este. En los centros educativos se han de contemplar medidas preventivas para reducir la repercusión del asma en las actividades escolares, y sería de gran ayuda implementar sus plantillas con profesionales de la salud, como enfermeras escolares, del mismo modo que se ha hecho en otros países.

En los últimos años se han desarrollado iniciativas en nuestro entorno que han elaborado materiales educativos muy útiles para el ámbito escolar, con el objetivo de mejorar la información de profesores y alumnos con asma. Algunas de estas iniciativas son de ámbito regional como los programas "Alerta Balear" (Baleares) y "Asma Deporte y Salud" (Andalucía). Otras son de carácter general como el "Decálogo de una escuela saludable para niños/adolescentes con asma" y las "Recomendaciones para mejorar el cuidado de los niños con asma" de la Sociedad de Neumología Pediátrica.

Cuando los pacientes y familiares reciben educación sanitaria, en el colegio se toman las medidas preventivas adecuadas y existe una buena coordinación entre todos los agentes, los niños con asma pueden realizar todas las actividades escolares.

■ ¿QUÉ MEDIDAS PREVENTIVAS SE DEBEN TOMAR EN LA ESCUELA PARA NORMALIZAR LA ESCOLARIZACIÓN DE LOS NIÑOS CON ASMA?

Para normalizar la escolarización de los niños con asma los centros educativos deberían:



El personal del centro escolar ha de responsabilizarse de los cuidados especiales que precisan ciertos los alumnos con enfermedades crónicas, como los niños diagnosticados de asma.

- Identificar a los alumnos que padecen asma, tener registro de ellos y comunicarlo a tutores, profesores de educación física y otros profesionales del centro relacionados con el niño.
- Tener a disposición de los alumnos una enfermería u operativo de asistencia sanitaria, que incluya un botiquín con broncodilatadores de alivio y cámaras de inhalación.
- Proporcionar información y formación básica sobre el asma bronquial a la plantilla del centro educativo. Esta se deberá actualizar periódicamente. Algunos centros han desarrollado programas específicos de prevención en asma para sus alumnos, con unos resultados excelentes.
- Reducir la exposición a los desencadenantes del asma en los espacios del centro (alérgenos, irritantes inhalatorios, tabaco, etc.).
- Favorecer la inclusión de los niños con asma en todas las actividades teniéndolos en consideración a la hora de planificar la educación física, las excursiones y otras actividades extraescolares.
- Coordinar al profesorado con los alumnos con asma y sus familias, asegurándose de que la información fluye correctamente en ambos sentidos.

No se debe olvidar de que la mayoría de las crisis de asma en los alumnos se podrían prevenir, si se implementaran las medidas que se recogen en este capítulo.

■ ¿CÓMO RECONOCER Y MANEJAR UNA CRISIS DE ASMA EN LA ESCUELA?

En realidad, todo el personal del centro educativo al que asisten alumnos con asma debería poder identificar los síntomas de las crisis, aquellos otros que indican gravedad y qué hacer en caso de que se produzcan.

Los síntomas de la crisis leve son tos seca y dificultad para respirar. En una crisis más grave, la dificultad respiratoria es más evidente: solo puede hablar con frases cortas, la tos es más intensa, suelen escucharse ruidos respiratorios y el niño puede estar pálido, sudoroso o tener los labios morados.

■ ¿CÓMO ACTUAR ANTE UNA CRISIS DE ASMA EN EL CENTRO ESCOLAR?

La Sociedad Española de Alergología e Inmunología Clínica (SEALC) ha elaborado un protocolo con esta finalidad.

Cualquiera que sea la intensidad de la crisis, se recomienda:

- Tranquilizar al niño, que pare su actividad y se siente.
- No dejar al niño solo. Avisar a la enfermera, profesores u otros adultos. Solicitar que alguien traiga el inhalador de rescate, si no está accesible en ese momento.
- Administrar lo antes posible el broncodilatador de alivio que haya indicado el médico en el Plan de actuación. Si no se dispone de Plan de actuación puede utilizar cualquier otro broncodilatador de rescate accesible sin esperar. Suelen recomendarse cuatro aplicaciones del inhalador de rescate utilizando una cámara espaciadora.
- Si a los 5 minutos no se observa mejoría, administrar otras cuatro aplicaciones del inhalador de alivio.
- Avisar al servicio de urgencias (112) y a la familia del niño
- En caso de crisis grave o que el niño no mejore con la medicación anterior se pueden administrar otras 4 aplicaciones del inhalador mientras llega el servicio de emergencias.

Para finalizar, no se debe olvidar de que la mayoría de las crisis de asma en los alumnos se podrían prevenir, si se implementaran las medidas que se recogen en este capítulo. Si el alumno tiene la capacidad suficiente, es conveniente que sea él mismo quien se administre el tratamiento. Si no está capacitado para ello, deberá recibir apoyo por parte del centro. Previamente, los

padres deberán haber llevado al centro escolar los informes sanitarios, el *Plan de Actuación* elaborado con el médico y haber otorgado por escrito un consentimiento para que los profesionales del centro administren la medicación en caso de necesidad.

Es preferible que los alumnos lleven al centro la medicación necesaria, especialmente los *broncodilatadores de rescate*. La deben utilizar en cuanto experimenten los primeros síntomas. En caso de no ser posible, utilizarán la que existe en el botiquín del colegio, que deberá estar disponible en todo momento.

■ ¿QUÉ PRECAUCIONES AMBIENTALES DEBE CONTEMPLAR EL CENTRO ESCOLAR?

Evitar los desencadenantes ambientales es fundamental para prevenir las crisis de asma. Por ejemplo, vigilar que se cumpla la normativa de no fumar, eliminar el polvo con una limpieza en profundidad, ventilar las clases, cambiar periódicamente los filtros de los sistemas de aire acondicionado, tener precauciones con el deporte al aire libre los días más fríos y en las épocas de polinización, etc.

También es necesario planificar con antelación las actividades con riesgo, para prevenir la exposición a los desencadenantes de cada niño, como acudir a ciertos eventos, excursiones, etc.

■ ¿QUÉ DIFICULTADES HAY EN LA ASIGNATURA DE EDUCACIÓN FÍSICA PARA LOS NIÑOS CON ASMA?

El ejercicio es muy beneficioso para los alumnos con asma. Se les debe animar a hacerlo, siempre que tengan sus síntomas bien controlados. Algunos niños tienen *asma inducida por ejercicio*, sobre todo cuando se están recuperando de una crisis reciente, han tenido una infección respiratoria o durante los días más fríos y secos. Se puede prevenir, como se comentó anteriormente, utilizando un broncodilatador de rescate previamente. No obstante, existen unas precauciones para la educación física de los niños con asma, como, por ejemplo, hacer un calentamiento previo, comenzar progresivamente el ejercicio, pero, sobre todo, asegurarse de que los profesores de educación física saben reconocer los síntomas iniciales de la crisis de asma y cómo manejarla en caso de que se produzca. Se previene fácilmente utilizando el broncodilatador de rescate unos quince a treinta minutos antes de comenzar el deporte. Es conveniente que esos profesores reciban formación específica sobre manejo del asma.



Se deben adoptar todas las medidas preventivas necesarias para reducir la posibilidad de contagios en los centros educativos.

Si el niño no tiene sus síntomas de asma bien controlados no se le debe forzar a que practique deporte. Pero si se les debe animar para que lo consulten con su médico por si considerara necesario incrementar el tratamiento de mantenimiento y que vuelva lo antes posible a tener bien controlados sus síntomas de asma.

Algunos niños tienen *asma inducida por ejercicio*, sobre todo cuando se están recuperando de una crisis reciente, han tenido una infección respiratoria o durante los días más fríos y secos. Esta se puede prevenir utilizando un broncodilatador de rescate antes del ejercicio.

■ ¿QUÉ HACER EN LA ESCUELA DURANTE LA PANDEMIA POR EL CORONAVIRUS CON LOS NIÑOS ALÉRGICOS?

Los alumnos con asma o alergia no tienen mayor riesgo para contraer la COVID-19, ni para que esta enfermedad sea más grave que los otros alumnos.

Es importante que mantengan sus tratamientos, tal como se los prescribieron sus médicos, pues tampoco los medicamentos utilizados como los corticoides suponen un riesgo adicional. No debe olvidarse que la mayoría de las crisis de asma en los alumnos se podrían prevenir si se implementaran las medidas que se recomiendan en este capítulo.

En caso de crisis de asma no se pueden utilizar nebulizadores, así que es preferible que los alumnos

lleven al colegio sus dispositivos de inhalación por si los necesitan.

En el momento de escribir este capítulo, no se dispone aún de tratamientos curativos para la COVID-19, ni de vacunas preventivas efectivas. Hasta que se puedan utilizar, además de seguir las medidas preventivas generales indicadas por los organismos competentes, se han propuesto otras para reducir la posibilidad de contagios en los centros educativos, como reducción de ratios de alumnos por aula; clases fuera del aula aprovechando otros espacios; disminución de los desplazamientos de grupos de alumnos por el centro; utilizar las propias aulas para comer, guardando las precauciones adecuadas con los alumnos con alergia alimentaria; entradas y salidas del centro escalonadas; turnos para salir al recreo; evitar reuniones y asambleas; limpiar y ventilar los espacios varias veces al día; uso obligatorio de la mascarilla en las clases y el transporte escolar; fomento del transporte activo (andando o bicicleta), y la comunicación con los padres mediante teléfono y correo electrónico, entre otras.

■ BIBLIOGRAFÍA

- GALAXIA: *Guía de actuación en Anafilaxia para pacientes*. <https://www.seaic.org/documentos/guia-de-anafilaxia-para-pacientes>. (Fecha de consulta: 13 de septiembre de 2020.)
- GEMA. *Guía Española para el Manejo del Asma. Guía para pacientes*. Madrid: Luzán 5, 2011. <https://www.gemasma.com/pacientes>. (Fecha de consulta: 13 de septiembre de 2020.)
- MINISTERIO DE EDUCACIÓN, CULTURA Y DEPORTE, Y MINISTERIO DE SANIDAD, SERVICIOS SOCIALES E IGUALDAD. *Documento de Consenso sobre Recomendaciones para una escolarización segura del alumnado alérgico a alimentos y/o látex*. Edición 2013. https://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/promocion/saludJovenes/docs/Alergia_Alimentos_latex.pdf. (Fecha de consulta: 13 de septiembre de 2020.)
- MURARO, A., A. CLARK, K. BEYER, L. M. BORREGO, M. BORRES, K. C. LODRUP CARLSSEN, et al. «Documento de posicionamiento. La atención al niño alérgico en la escuela: Grupo de trabajo EAACI/GALEN sobre el niño alérgico en la escuela». *Allergy*, 65 (2010): 681-689.
- PRAENA CRESPO, M., F. J. LÓPEZ-SILVARREY VARELA, y J. M. ROMÁN PIÑANA. «El asma en la escuela». En A. López-Silvarrey y J. Korta Murua, eds. *El asma en la infancia y adolescencia*. Bilbao: Fundación BBVA, 2012.
- SEAIC. Cursos gratuitos: "Vivir con alergia a alimentos" y "Controlar el asma es posible" en el Aula Virtual para Pacientes de la SEAIC. <https://soyexpertoenalergia.es/>. (Fecha de consulta: 13 de septiembre de 2020.)

¿CÓMO SE ESTUDIAN LAS ENFERMEDADES ALÉRGICAS?

CAPÍTULO 41 Pruebas cutáneas

Dra. Gabriela Zambrano Ibarra

Médico especialista en Alergología. Servicio de Alergia del Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid

RESUMEN

- Las pruebas alérgicas son útiles para el diagnóstico del asma alérgica, rinitis y conjuntivitis, alergia alimentaria, alergias a medicamentos, alergias a venenos de insectos y alergia al látex.
- Las pruebas cutáneas permiten identificar los alérgenos responsables de los síntomas; sin embargo, no sirven para predecir futuras alergias.
- Los alérgenos para las pruebas se obtienen de fuentes naturales y son heterogéneos. Se deben elegir siempre extractos de calidad. Actualmente se están realizando esfuerzos para estandarizar su producción en todo el mundo.
- Las pruebas cutáneas son inmediatas, tienen un bajo coste y existen disponibles una gran variedad de alérgenos para el estudio alergológico. Se deben seleccionar los alérgenos de acuerdo con los síntomas del paciente y su hábitat.
- Las pruebas cutáneas son seguras, pero en raras ocasiones pueden ocasionar reacciones adversas, relacionadas con diversos factores.

■ ¿CÓMO SE DIAGNOSTICA LA ALERGIA?

En los últimos años, se ha progresado considerablemente en el desarrollo de nuevas técnicas diagnósticas en las enfermedades alérgicas. No obstante, la herramienta más importante para el diagnóstico de estas enfermedades es la historia clínica, que debe incluir los antecedentes personales, familiares, ambientales, factores desencadenantes de los síntomas, hábitos de vida, etc.

La alergia tiene muchas expresiones y agrupa distintas enfermedades con manifestaciones clínicas muy variadas como el asma, la rinitis, conjuntivitis, dermatitis, urticaria y anafilaxia. En caso de presentar estos síntomas, el especialista en Alergología evaluará si existe alergia a alguna sustancia (*alérgeno*). Los alérgenos que pueden desencadenar síntomas son las

partículas ambientales —aeroalérgenos— (como los pólenes, ácaros, animales, etc.), alimentos, medicamentos, moléculas alergénicas de contacto, *ocupacionales* (relacionadas con el trabajo o la ocupación) y veneno de insectos como los *himenópteros* (avispas, abejas), entre otros.

La identificación de los alérgenos requiere el uso de herramientas diagnósticas complementarias para descubrir la sustancia responsable del cuadro clínico que se está investigando. Las distintas pruebas alérgicas incluyen pruebas cutáneas, análisis de sangre y pruebas de exposición o provocación controlada.

Las pruebas más utilizadas son las pruebas cutáneas que reproducen la reacción inflamatoria alérgica localmente sobre la superficie cutánea. Los alérgenos que se van a probar se seleccionan de acuerdo con la historia clínica del paciente y su hábitat.

■ ¿CUÁL SON LOS OBJETIVOS PRINCIPALES PARA REALIZAR LAS PRUEBAS CUTÁNEAS?

Las pruebas cutáneas constituyen el primer método utilizado para detectar alérgeno(s) responsable(s) de la enfermedad alérgica y establecer así el diagnóstico.

La identificación de la sustancia responsable permite ofrecer al paciente *medidas de evitación* para disminuir o evitar por completo el contacto con el alérgeno como parte fundamental del tratamiento.

En el caso de los aeroalérgenos, las pruebas cutáneas ayudan a decidir en pacientes seleccionados, el inicio y la composición de la vacuna antialérgica, llamada *inmunoterapia alérgeno-específica*.

Las pruebas cutáneas también permiten llevar un seguimiento y establecer el pronóstico de las enfermedades alérgicas. Por ejemplo, no es infrecuente, en la población pediátrica, que evolutivamente una proporción de niños supere diversas alergias alimentarias (p. ej., leche, huevo). Estas pruebas pueden orientar, junto con otras exploraciones, a detectar aquellos pacientes con mayor probabilidad de superarlas o determinar la probabilidad de persistencia de la alergia. En la alergia respiratoria, la *polisensibilización* a múltiples alérgenos se asocia al curso persistente y grave de la enfermedad, y, por tanto, tiene relevancia clínica para las decisiones de tratamiento. Es importante destacar que el tamaño de la reacción de la prueba cutánea no se correlaciona con la gravedad de las manifestaciones alérgicas.

Finalmente, considerando que no todos los síntomas referidos son necesariamente de carácter alérgico, estas pruebas permiten establecer el diagnóstico diferencial entre cuadros alérgicos y no alérgicos.

■ ¿QUÉ TIPOS DE PRUEBAS CUTÁNEAS SE ENCUENTRAN DISPONIBLES PARA EL DIAGNÓSTICO DE ALERGIA?

Existen varios métodos de pruebas cutáneas, que varían en función de la enfermedad alérgica y del agente sospechoso (alérgeno). Antes de realizarlas, se debe conocer en detalle la historia clínica, el alérgeno implicado, el tiempo y tipo de reacción, para seleccionar la prueba cutánea idónea y las sustancias que se desean probar.

Existen tres tipos de pruebas cutáneas para el diagnóstico alergológico: *prick-test* (*prueba intraepidérmica*), *prueba intradérmica* (*intradermorreacción*) de lectura inmediata y tardía, y las *pruebas epicutáneas* (*parches*).

Según el tiempo de la lectura del resultado de la prueba, se clasifican en pruebas de lectura inmediata y de lectura tardía.

Las pruebas cutáneas de lectura inmediata se indican en pacientes con sospecha de una reacción inmediata (30-120 minutos desde la exposición al alérgeno), llamada de *hipersensibilidad tipo I*. Detecta la presencia de la *inmunoglobulina (anticuerpo) IgE*. La IgE produce liberación masiva de sustancias vasoactivas (histamina, triptasa, prostaglandinas y leucotrienos) por su unión a células del sistema inmunitario como basófilos y mastocitos, responsables de los síntomas alérgicos.

Las pruebas cutáneas de lectura tardía están indicadas en pacientes con una reacción de *hipersensibilidad tipo IV*, cuyas manifestaciones se inicien horas e incluso días después de la exposición; en esta reacción no intervienen anticuerpos, sino unas células, llamadas linfocitos T.

Para las pruebas cutáneas (inmediatas y tardías) se utiliza siempre un control positivo (p. ej., la histamina) y un control negativo (p. ej., el suero salino), que dan validez a las pruebas.

■ ¿CUÁLES SON Y EN QUÉ CONSISTEN LAS PRUEBAS CUTÁNEAS PARA REACCIONES INMEDIATAS?

Las pruebas en reacciones inmediatas son el *prick-test*, *prick-prick* e *intradermorreacción*.

El *prick-test* es una prueba segura con gran rentabilidad diagnóstica, alta sensibilidad y buena especificidad. Se coloca una gota del extracto alergénico sobre la piel y se punciona con una lanceta de punta muy corta para que el alérgeno penetre en la *epidermis*. Se realiza una lectura en 15-20 minutos, y se considera positiva si aparece un habón con un diámetro mínimo de 3 mm (figura 1). Si no existe sensibilización, no aparecerá la reacción. Se puede realizar con una variedad de extractos: aeroalérgenos, alérgenos ocupacionales, alimentos, medicamentos, insectos u otros alérgenos. Una variante es el *prick-prick*, en la que se utilizan productos naturales, y es de elección cuando en el proceso de elaboración del extracto se inactivan proteínas alergénicas, por ser más lábiles. Este es el caso de ciertas frutas y verduras, que pueden provocar falsos negativos en el *prick-test*. Se coloca un pequeño fragmento del alimento natural u otro alérgeno sospechoso y con una lanceta se pincha el alimento y luego la piel. En el caso de frutas o verduras, se deben probar la piel y la pulpa por separado.

Las *pruebas intradérmicas*, son más sensibles. Se realizan en algunos casos en los que el *prick-test* es negativo. La concentración del extracto suele ser menor y en algunos casos requieren varias diluciones para optimizar la sensibilidad y evitar provocar reacciones alérgicas en el paciente. Se utiliza con mayor frecuencia

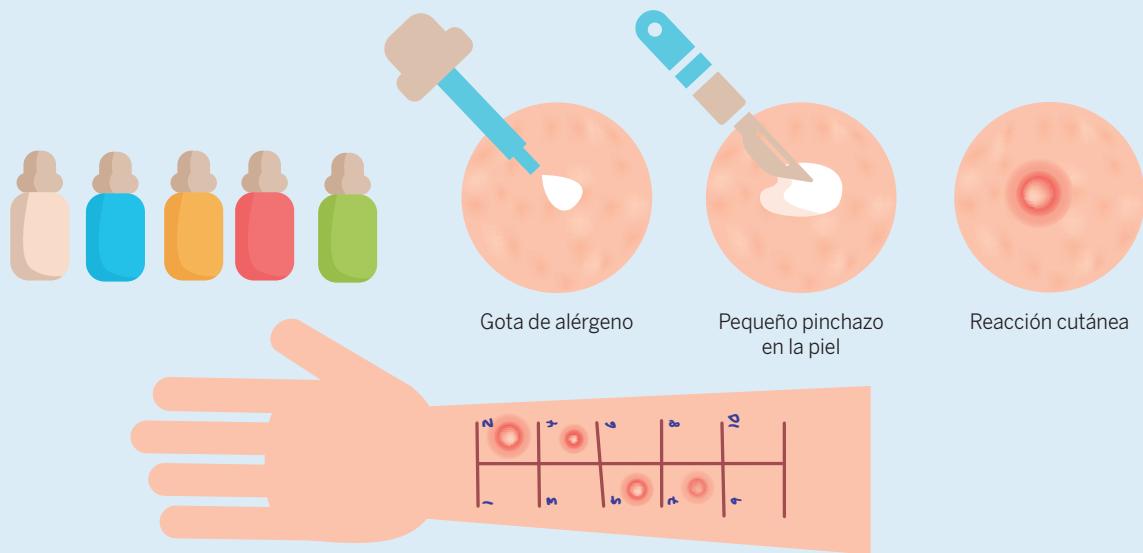


Figura 1. Realización del *prick-test*

en alergia a fármacos y venenos de himenópteros. No se utilizan con alimentos ni con la mayoría de inhalantes. Se inocula el extracto alergénico, en la *dermis superficial* (algo más profunda que en el *prick-test*) en solución acuosa con una aguja fina, parecida a la de la insulina (figura 2). Se realiza una lectura a los 15-20 minutos, y se considera positiva una pápula igual o mayor a 5 mm de diámetro mayor.

Para lograr un registro permanente de las pruebas cutáneas, el perímetro de la roncha se puede delinear con un bolígrafo, y transcribirlo en papel y/o almacenar electrónicamente.

■ ¿CUÁLES SON Y EN QUÉ CONSISTEN LAS PRUEBAS CUTÁNEAS PARA LAS REACCIONES TARDÍAS?

Ante la sospecha de reacciones tardías, las que aparecen horas o días después del contacto, se utilizan las pruebas de intradermorreacción con lectura tardía o las *pruebas epicutáneas*.

La técnica para realizar la *prueba intradérmica* con lectura tardía es la misma descrita para la lectura inmediata, con la diferencia que se realiza la lectura a partir de las 24 horas de haber administrado el extracto alergénico. La lectura puede hacerse también a las 48 e incluso 96 horas. Se suele utilizar esta prueba ante la sospecha de alergia tardía por medicamentos.

Las *pruebas epicutáneas*, llamadas también *prueba de parche*, consisten en la aplicación sobre una superfi-



Figura 2. En las pruebas intradérmicas se inocula el extracto alergénico en la dermis superficial con una aguja fina

ción cutánea, sin punzar, de las sustancias sospechosas, para confirmar una reacción alérgica tardía (figura 3). Se utiliza generalmente para el diagnóstico de dermatitis de contacto y reacciones tardías frente a medicamentos. Se mantiene el alérgeno en la piel, tapado con una tira adhesiva (parche), que se retirará a las 48 horas. La lectura inicial de estas pruebas se realiza a las 48 horas y la respuesta se observa aproximadamente 2 días después de la retirada del parche. No precisan limpieza cutánea previa, se aplican en zonas de piel sana, habitualmente en la espalda o en antebrazos. Se



Figura 3. La prueba de parche consiste en la aplicación sobre una superficie cutánea, sin punzar, de las sustancias sospechosas, para confirmar una reacción alérgica tardía

utilizan las concentraciones estandarizadas, generalmente disueltas en vaselina y con apósitos ideados para la prueba. Los resultados se registran, según el grado de lesión provocada en la piel, que puede variar desde eritema (un área roja) sin vesículas hasta un intenso edema (hinchazón) con vesículas y ulceración. En casos especiales, se necesita la exposición solar para que el alérgeno provoque la reacción, por lo que la prueba indicada es el fotoparche. Esto consiste en aplicar la sustancia o sustancias sospechosa/es, en dos partes diferentes y a las 24-48 horas se aplicará la luz artificial, solo en una de ellas. Si se desarrolla una reacción solo en la zona del parche que se ha expuesto a la luz artificial, se considera una reacción positiva provocada por un fotoalérgeno.

■ ¿SON FIABLES LAS PRUEBAS CUTÁNEAS EN EL DIAGNÓSTICO DE LAS ENFERMEDADES ALÉRGICAS?

Las pruebas cutáneas son muy fiables siempre que se interpreten en el contexto clínico del paciente.

Existen factores que pueden influir en los resultados como el *dermografismo*, enfermedades cutáneas difusas, calidad del extracto, errores en la técnica, o interferencia por fármacos (p.ej., antihistamínicos). Por eso es importante realizar un control positivo (que es positivo en todas las personas) y un control negativo (suero fisiológico).

En el *dermografismo*, en el control negativo se desarrolla un habón, que no debería estar y ello impide la interpretación de los resultados. Sin embargo, si el tamaño del habón del alérgeno es claramente mayor que el del control negativo, la prueba puede resultar orientativa y se puede interpretar como positiva. En el caso de dermografismo leve, se pueden interpretar bien las pruebas cutáneas.

Existen ciertas condiciones que pueden reducir la reactividad de las pruebas cutáneas: insuficiencia renal crónica, accidente cerebrovascular, cáncer, lesión de la médula espinal, neuropatía diabética, anafilaxia reciente, edad avanzada o cualquier enfermedad grave. Las pruebas cutáneas realizadas en presencia de una infección vírica aguda deben interpretarse con precaución.

Otros factores que aportar cierta variabilidad, aunque no suelen alterar la interpretación de los resultados son la fase menstrual, raza, ritmo circadiano, variación estacional y la dermatitis atópica leve.

Las pruebas cutáneas para aeroalérgenos tienen una alta sensibilidad. Los alérgenos alimentarios tienen una menor especificidad. Puede encontrarse una prueba cutánea positiva en un paciente que tolera el alimento. Sin embargo, en los medicamentos, un *prick-test* positivo significa que la alergia al fármaco es muy probable; pero un resultado negativo, en muchos casos, no descarta la alergia.

Las pruebas epicutáneas pueden dar falsos negativos cuando se coloca mal el parche, se lee la reacción antes de 48 horas, o se tomen previamente medicamentos como los corticoides. Las circunstancias que pueden dar lugar a un falso positivo son la colocación del parche sobre una piel erosionada, que el extracto sea irritante o que la cinta adhesiva altere la piel

■ ¿QUÉ SON LOS EXTRACTOS ALERGÉNICOS?

Llamamos extractos alergénicos a los productos específicamente fabricados para realizar pruebas cutáneas. Son soluciones donde están disueltas las proteínas (alérgenos), de la materia prima que se quiere utilizar en las pruebas cutáneas o en las vacunas (inmunoterapia alérgeno-específica). Para su obtención, la fuente alergénica natural, la materia prima (pólenes, ácaros, epitelio de animales, hongos, alimentos, etc.), se Tritura y se diluye en solventes específicos, para extraer las proteínas. Posteriormente se purifica (se retiran algunas moléculas no relevantes) y se filtra para esterilizarlo. La fabricación de extractos alergénicos ha sufrido importantes cambios a lo largo de los

años, especialmente en lo que se refiere a los métodos de purificación, las formas de presentación y los excipientes con los que van mezclados.

Las fuentes alergénicas contienen *alérgenos principales*, alérgenos de *reactividad cruzada* y material no alergénico.

Si la proteína alergénica de un paciente no está bien representada en el extracto (debido a procesos de fabricación o labilidad de las proteínas), esto puede dar lugar a una prueba cutánea negativa, aunque el individuo sea alérgico. Esta es una causa potencial de falsos negativos en las pruebas cutáneas.

Los extractos alergénicos se suministran en frascos cuentagotas de uso múltiple (figura 4).

Los requisitos mínimos de calidad de los extractos son:

- Deben estar adecuadamente estandarizados; para reducir las variaciones de la actividad alergénica propias de la materia prima y su extracción.
- Deben tener una consistencia de lote a lote. Los resultados de las pruebas cutáneas deben ser comparables cuando se utilizan los mismos extractos de diferentes fabricantes.
- Deben contener la cantidad de alérgenos y proteínas alergénicas adecuadas en proporciones similares a las existentes en la naturaleza.
- Los alérgenos principales deben estar cuantificados preferentemente en unidades biológicas o microgramos.
- Deben estar libres de contaminación.
- No deben ser irritantes ni tóxicos.
- Deben ser estables en el tiempo hasta su fecha de caducidad.

Esto permite que las pruebas tengan una alta sensibilidad y reproductibilidad.

■ LAS PRUEBAS ALÉRGICAS POSITIVAS ¿INDICAN SIEMPRE QUE EXISTE UNA ENFERMEDAD ALÉRGICA?

Una prueba cutánea positiva significa la presencia de sensibilización frente al alérgeno que se está probando, es decir que el paciente ha desarrollado anticuerpos frente él. La sensibilización no indica alergia en todos los casos. Una prueba cutánea positiva, *sensibilización*, no tiene ningún valor si no se acompaña de síntomas sugestivos de tipo alérgico tras la exposición al alérgeno.

Las sensibilizaciones sin manifestaciones clínicas, se denominan *sensibilizaciones subclínicas* o *latentes*.



Figura 4. Los extractos alergénicos se suministran en frascos cuentagotas de uso múltiple

La sensibilización a aeroalérgenos, medidas por *prick-test*, pueden en ocasiones preceder a la alergia sintomática. Algunos estudios muestran que el 30-60 % de los sujetos con *sensibilización subclínica* pueden desarrollar alergia. Pero está claro que esto no ocurre de forma sistemática en todos los pacientes.

También puede existir sensibilización a un alérgeno que ha dejado de ser clínicamente relevante.

Por último, podemos encontrar pruebas cutáneas positivas (*sensibilización*) por un fenómeno denominado de reactividad o *alergia cruzada*, que se debe a la proximidad taxonómica entre dos especies vegetales o animales que comparten alérgenos y favorecen la aparición de una sensibilización. Sin embargo, la sensibilización a distintos alérgenos con reactividad cruzada no siempre se manifiesta con alergia clínica. A modo de ejemplo, se encuentra reactividad cruzada en pacientes alérgicos al polen con ciertos alimentos como frutas y verduras, que no siempre cursan con síntomas a pesar de las pruebas cutáneas positivas.

En caso de no presentar síntomas alérgicos con alimentos a los que se está sensibilizado, no se deben realizar dietas de evitación innecesarias.

■ ¿CUÁNDΟ NO ESTARÍAN INDICADAS LAS PRUEBAS CUTÁNEAS?

Las pruebas cutáneas son útiles en el diagnóstico de las enfermedades alérgicas. No obstante, hay algunas condiciones que no requieren su uso, debido a que

no aportan información relevante para la enfermedad. Es el caso de las erupciones cutáneas inespecíficas, urticaria crónica, intolerancia alimentaria, síndrome de intestino irritable. No son útiles para realizar un cribado en pacientes con antecedentes familiares sin síntomas, y tampoco están validadas para medir la eficacia de la inmunoterapia con alérgenos.

Existen inhalantes que pueden producir síntomas parecidos a los de una alergia a través de otros mecanismos, como la irritación las vías respiratorias. No es apropiado, por tanto, analizar el humo del tabaco mediante pruebas cutáneas, ya que actúa, excepto en raras ocasiones, como un irritante respiratorio en lugar de un alérgeno. Un aroma fuerte o la exposición a compuestos irritantes volátiles pueden causar síntomas similares a los de una alergia, aunque por un mecanismo distinto.

Las pruebas cutáneas negativas al trigo no excluyen la enfermedad celíaca, y las pruebas negativas a leche no excluyen la intolerancia a la lactosa o reacciones inmunitarias no mediadas por IgE. Si se sospecha alguno de estos trastornos, en función de la naturaleza de los síntomas, la prueba cutánea no es la investigación más adecuada.

Las pruebas cutáneas tampoco suelen ser útiles para el diagnóstico de reactividad a sustancias de bajo peso molecular como aditivos alimentarios, rinitis no alérgica secundaria a medicamentos (con algunas excepciones), y la mayoría de los alérgenos ocupacionales (con algunas excepciones).

Las pruebas cutáneas tampoco deben realizarse en extremidades afectadas por *linfedema*, parálisis o *anomalías neurogénicas*.

■ ¿LAS PRUEBAS CUTÁNEAS SON SEGURAS PARA LOS PACIENTES?

Las pruebas cutáneas son generalmente seguras para adultos y niños de todas las edades, incluidos los lactantes. Los eventos adversos son raros. En caso de presentarse, pueden ser de origen alérgico, porque produzcan una reacción alérgica, o bien no alérgicos y no relacionados con la prueba.

Eventos alérgicos

Son frecuentes las molestias locales, con inflamación en el área de las pruebas positivas. A veces se puede referir sensibilidad o dolor, poco frecuente, como resultado de una reacción tardía (más común con *pruebas intradérmicas*), aunque no suele durar más de 36 horas. Se han registrado reacciones generalizadas (urticaria, angioedema, broncoespasmo, hipotensión) con las pruebas cutáneas.

El *prick-test* se considera la prueba más segura y de menor riesgo. Puede realizarse desde temprana edad, según indicación clínica. La tasa global de reacciones sistémicas se ha estimado en < 0,02 % en un estudio prospectivo y aproximadamente en 0,003 % en un estudio retrospectivo. Estas reacciones son generalmente leves y responden al tratamiento con medidas estándar.

Las *pruebas intradérmicas*, inmediatas, entrañan también un riesgo reducido, pero algo mayor que el *prick-test*, por lo que se recomienda realizar siempre un *prick-test* antes de la *prueba intradérmica*.

Excepcionalmente una prueba cutánea puede provocar una reacción grave como la anafilaxia.

Los factores de riesgo de anafilaxia en las pruebas cutáneas son:

- Lactantes menores de 6 meses de edad (aunque es posible a cualquier edad).
- Pruebas con múltiples alérgenos.
- Historial previo de reacciones graves con cantidades mínimas de alérgenos (fundamentalmente alimentos).
- Pruebas con alimentos frescos, extractos no comerciales.
- Pruebas intradérmicas.
- Pruebas con alérgenos del látex no estandarizado.
- Eczema extenso.
- Sexo femenino.
- Asma particularmente inestable.

Cabe señalar que, dado que la dermatitis atópica y el asma son muy comunes y las reacciones sistémicas son extremadamente raras, la presencia de dermatitis atópica y/o asma no debe nunca excluir la realización de pruebas cutáneas en el entorno apropiado.

Las reacciones sistémicas asociadas a la prueba del parche son extremadamente raras.

Eventos no alérgicos

Por ejemplo, mareo o presíncope inespecífico (en ese caso el paciente debe recostarse), dolor de cabeza, etc., debidos quizás a la impresión del paciente.

■ ¿CUÁNDO ESTÁN CONTRAINDICADAS LAS PRUEBAS CUTÁNEAS?

Las pruebas cutáneas están contraindicadas:

- En situaciones que dificulten la interpretación de las pruebas
- Cuando existe una condición dermatológica difusa (*dermografismo*, urticaria y *mastocitosis cutánea*).

Tabla 1. Fármacos que interfieren con la respuesta de las pruebas cutáneas inmediatas

Fármacos	Tiempo mínimo (días) para retirada	Fármacos	Tiempo mínimo (días) para retirada
Antihistamínicos		Fármacos biológicos	
Primera generación:		<ul style="list-style-type: none"> Omalizumab Las pruebas de punción se pueden realizar después de 6 semanas, pero pueden producirse falsos negativos hasta 6-12 meses después del tratamiento	
<ul style="list-style-type: none"> Hidroxicina Clorfeniramina Dexclorfeniramina Clemastina Criptoheptadina Difenhidramina Prometazina Trifenilamina 			
Segunda generación:		Receptores antagonistas de lecutrienos	
<ul style="list-style-type: none"> Cetirizina Levocaberizina Loratadina Desloratadina Fexofenadina Ebastina Bilastina Rupatadina Azelastina nasal Levocabastina nasal Levocabastina oftálmica 		<ul style="list-style-type: none"> Zafirlukast Montelukast No inhibe pruebas cutáneas No inhibe pruebas cutáneas	
Antihistamínicos H2		Neurolépticos	
<ul style="list-style-type: none"> Ranitidina Cimetidina 		<ul style="list-style-type: none"> Clorpromazina, clozapina, olanzapina, risperidona, quetiapina... > 14	
Antidepresivos		Glucocorticoides	
<ul style="list-style-type: none"> Desipramina Imipramina Doxepina Doxepina tópica 		<ul style="list-style-type: none"> Sistémicos: Ciclo corto: Prednisona 30 mg día 7 días Ciclo largo Inhalados o intranasales Tópicos durante más de una semana No inhibe pruebas cutáneas Posible supresión No inhibe pruebas cutáneas 7 -21 días (Puede suprimir parcialmente la respuesta)	
		Otros fármacos	
		<ul style="list-style-type: none"> Descongestionantes Beta₂-agonistas inhalados Cromoglicato Ciclosporina A Teofilina Inhibidores de la calcineurina tópicos No inhibe pruebas cutáneas No inhibe pruebas cutáneas No inhibe pruebas cutáneas No inhibe pruebas cutáneas No inhibe pruebas cutáneas 7 (Datos limitados y contradictorios)	

Estos pacientes no pueden someterse a pruebas cutáneas porque los falsos positivos son frecuentes (dermografismo). Los resultados de las pruebas cutáneas también son difíciles de interpretar en pacientes con un brote de *dermatitis atópica* que afecten las áreas donde se realizan las pruebas, tanto por la inflamación cutánea como por la interferencia de medicamentos tópicos. Los pacientes con dermatitis atópica pueden someterse a pruebas cutáneas normalmente si las pruebas se aplican a áreas no afectadas.

- Pacientes en tratamiento con antihistamínicos u otra medicación que interfiera con la interpretación de los resultados (tabla 1).
- Tras un episodio de *anafilaxia* reciente: haber sufrido un episodio de anafilaxia en el mes anterior es una contraindicación para las pruebas cutáneas

porque puede producir resultados falsos negativos. La anafilaxia puede hacer que la piel no reaccione temporalmente. La restauración completa de la reactividad puede durar de dos a cuatro semanas. Esto es especialmente importante para evaluar a los pacientes con anafilaxia por picaduras de insectos. En este caso, si fuera necesario un diagnóstico inmediato, las pruebas en sangre pueden ser más fiables durante este período refractario. La IgE libre específica de alérgenos en el suero se ve menos afectada por la anafilaxia.

- Poca o nula colaboración del paciente.
- En situaciones de alto riesgo para el paciente:
 - Antecedente de una reacción alérgica grave previa con una prueba cutánea.
 - Problemas cardíacos activos.
 - Asma grave o inestable.

Existen contraindicaciones relativas y precauciones a considerar:

- Embarazo, porque a pesar del bajo riesgo de una reacción sistémica, en caso de presentarse podría asociar hipotensión y contracciones uterinas.
- Lactantes menores de 6 meses de vida.
- Pacientes en tratamiento con betabloqueantes.

■ ¿CUÁL ES EL RANGO Y LÍMITE DE EDAD PARA REALIZAR LAS PRUEBAS CUTÁNEAS?

Las pruebas cutáneas se pueden realizar en personas de todas las edades, incluso en lactantes.

No hay límites de edad estrictos, pero las reacciones cutáneas son menos reactivas en edades extremas (niños pequeños y ancianos), lo que dificulta su interpretación. Los lactantes y los ancianos desarrollan un habón más pequeño y el eritema (la zona roja) es más prominente.

En niños, por lo general, el tamaño del antebrazo limita el área disponible para las pruebas y por tanto el número de alérgenos que se pueden probar. La espalda puede usarse si es necesario. Debido al mayor riesgo y la mayor complejidad de interpretación, las pruebas cutáneas antes de los dos años deben considerarse una práctica especializada. La prueba intradérmica es más difícil de realizar, especialmente en niños pequeños, debido a la textura de la piel y al dolor inducido durante la prueba.

La reactividad cutánea aumenta gradualmente a lo largo de la infancia y se estabiliza en la mitad de la adolescencia. Se observa una disminución gradual de la reactividad después de los 50 a 60 años.

■ ¿QUÉ ALÉRGENOS SE DEBEN SELECCIONAR EN LAS PRUEBAS CUTÁNEAS?

El número de extractos que deben ser utilizados varía según la historia clínica; generalmente se realiza un número de pruebas menor en niños pequeños y lactantes.

Es importante para el alergólogo conocer el entorno y la aerobiología local para poder escoger los extractos en casos de alergia respiratoria. Es decir, que la batería de alérgenos debe adecuarse a la zona geográfica dependiendo de las diferencias en la exposición a la flora y la fauna. Es posible que sea necesario evaluar más alérgenos en áreas con mayor biodiversidad y climas más cálidos. En España, se pueden encontrar marcadas diferencias según la ubicación geográfica, con variaciones en la exposición a pólenes, ácaros, hongos

e incluso epitelios de animales. Por ejemplo, en zonas costeras peninsulares y en las islas predomina la sensibilización a los ácaros, mientras que en las regiones del interior predomina la sensibilización a los pólenes. En algunas comunidades, como Andalucía y Navarra, debido a sus peculiaridades geográficas y climáticas, se puede encontrar sensibilización tanto a los pólenes como a los ácaros.

En el caso de los alimentos las pruebas se realizan con los alimentos implicados, aunque se pueden ampliar a alimentarios relacionados taxonómicamente con el causal. Se puede requerir un mayor número de pruebas, si se sospecha alergias alimentarias múltiples o alérgenos ocultos.

Respecto a los medicamentos, se realizan las pruebas con el fármaco implicado según las diluciones establecidas estandarizadas, y en caso de alergia confirmada, se pueden ampliar a medicamentos de la misma familia para estudiar posibles alternativas terapéuticas.

■ ¿ES NECESARIO REPETIR CON FRECUENCIA LAS PRUEBAS CUTÁNEAS?

En general, las pruebas cutáneas, sirven para localizar los alérgenos responsables de la alergia, no para predecir la evolución clínica. Por ello generalmente no es necesario repetir las pruebas alérgicas excepto en algunas ocasiones.

En el caso de la enfermedad respiratoria de origen alérgico, es posible que inicialmente las pruebas cutáneas a aeroalérgenos sean negativas (más frecuente en niños pequeños), pero se pueden positivar meses después. Si después de un tiempo se mantienen los síntomas relacionados con la exposición de determinados alérgenos, puede ser necesario repetir las pruebas.

En la alergia alimentaria, sobre todo en niños, la importancia de repetir las pruebas cutáneas radica en su valor pronóstico, dado que permite evaluar la posibilidad de que la alergia sea superada o, por el contrario, su progresión o persistencia. Por ejemplo, los niños alérgicos a la leche o al huevo tienen peor pronóstico cuando están sensibilizados a determinadas proteínas alérgénicas, como la caseína y ovomucoide, respectivamente, comparado con los niños alérgicos a estos alimentos que no reconocen dichas proteínas.

Dado que la alergia puede aparecer en cualquier momento de la vida, en el caso de sospecha de síntomas alérgicos con nuevas sustancias o en pacientes con una evolución desfavorable, está siempre indicado repetir las pruebas cutáneas.

En el caso de un diagnóstico definitivo de alergia a medicamentos, no es necesario repetir las pruebas

para hacer un seguimiento, dado que no son alergias que tienden a superarse. De hecho, hay medicamentos como las penicilinas en las que las pruebas cutáneas, transcurridos unos meses se vuelven negativas, pero siguen produciendo alergia.

Tampoco es necesario repetir las *pruebas epicutáneas* en pacientes diagnosticados, salvo sospecha de sensibilizaciones a otros contactantes.

■ ¿LAS PRUEBAS CUTÁNEAS TIENEN LA CAPACIDAD DE PREDECIR EL DESARROLLO DE UNA REACCIÓN ALÉRGICA EN EL FUTURO?

Las pruebas cutáneas no tienen la capacidad de predecir el desarrollo posterior de una enfermedad alérgica y están indicadas únicamente si ha habido una reacción alérgica previa.

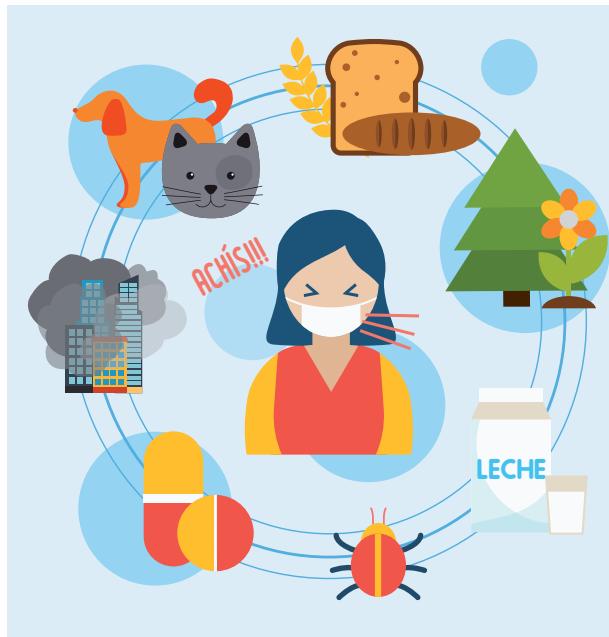
Sin embargo, existe una excepción en el caso de alergia a la leche, por su alta asociación con otras alergias alimentarias, en el primer año de vida. Podemos encontrar niños con alergia a leche que tienen sensibilización a proteínas de huevo, aunque no lo hayan introducido en la dieta, lo que ocurre en casi la mitad de los pacientes. La sensibilización al huevo en este caso puede ser o no sintomática, por lo que para evitar reacciones inesperadas esta justificado realizar pruebas cutáneas con huevo en niños alérgicos a leche. Si el resultado es positivo, se debe comprobar la tolerancia al huevo mediante provocación controlada a la edad prevista de su introducción en la dieta.

Sin embargo, el escenario general es que las pruebas cutáneas carecen de utilidad predictiva. Por ese motivo, en ausencia de una reacción alérgica previa, no hay que realizar pruebas alérgicas por prevención, o por el simple hecho de que existan familiares alérgicos.

■ ¿QUÉ VENTAJAS TIENEN LAS PRUEBAS CUTÁNEAS FREnte A OTROS MÉTODOS DIAGNÓSTICOS

Las principales ventajas de las pruebas cutáneas frente a otros estudios son:

- Su rapidez, facilidad y sensibilidad. Se pueden hacer durante la consulta, con lo que se pueden interpretar con mayor rapidez, mientras que los análisis de sangre pueden no estar disponibles durante días o semanas. Por tanto, tiene una mayor flexibilidad.
- Ofrecen un diagnóstico fiable. Además, se pueden utilizar para analizar alérgenos menos frecuentes,



Las pruebas cutáneas son inmediatas, tienen un bajo coste y las hay disponibles para una gran variedad de alérgenos (ácaros, alimentos, medicamentos, animales, etc.).

como ciertos medicamentos, y alimentos (frutas y verduras) en las que no se dispone de medida de anticuerpos IgE específicos.

- Es un procedimiento cómodo y seguro para el paciente, incluso en pacientes muy sensibles.
- Pueden ofrecer información sobre el pronóstico.
- Es económico. Su bajo coste es muy inferior al de los estudios de laboratorio.
- Las pruebas cutáneas también ayudan a seleccionar a aquellos pacientes susceptibles de ser tratados con inmunoterapia específica y decidir la composición.
- El *prick-test* permite el uso de extracto en glicerina, lo que proporciona una mayor estabilidad del extracto.
- El *prick-prick*, aumenta la sensibilidad de las pruebas con alimentos, ya que en la elaboración del extracto, ciertas proteínas pueden ser inactivadas (frutas y vegetales).
- Las *pruebas intradérmicas* no contienen glicerina, ya que puede provocar una respuesta irritante falsamente positiva. Las intradermorreacciones son mucho más sensibles, pero menos específicas (posibilidad de más falsos positivos). Entre sus inconvenientes están su mayor coste, laboriosidad y que es algo más dolorosa. Por último, tienen un mayor riesgo de provocar reacciones alérgicas en personas muy sensibles por lo que en caso de alta sensibilización, deben de ser precedidas por un *prick-test*.

BIBLIOGRAFÍA

- ANSOTEGUI, I. J., G. MELIOLI, G. W. CANONICA, L. CARABALLO, E. VILLA, M. EBISAWA, y G. PASSALACQUA. «IgE allergy diagnostics and other relevant tests in allergy, a World Allergy Organization position paper». *World Allergy Organ J*, 13 (2020): 100080.
- HEINZERLING, L., A. MARI, K. C. BERGMANN, M. BRESCIANI, G. BURBACH, U. DARSOW, S. DURHAM, et al. «The skin prick test - European standards». *Clin Transl Allergy*, 3 (2013): 3.
- AUSTRALASIAN SOCIETY OF CLINICAL IMMUNOLOGY AND ALLERGY. *Skin Prick Testing for the diagnosis of allergic diseases. A Manual for Practitioners*. ASCIA, 2006. https://www.allergy.org.au/images/stories/pospapers/ASCIA_SPT_Manual_March_2016.pdf.
- KOWALSKI, M. L., I. ANSOTEGUI, W. ABERER, M. AL-AHMAD, M. AKDIS, B. K. BALLMER-WEBER, K. BEYER, et al. «Risk and safety requirements for diagnostic and therapeutic procedures in allergology: World Allergy Organization Statement». *World Allergy Organ J*, 9 (2016): 33.
- SOCIEDAD ESPAÑOLA DE ALERGOLOGÍA E INMUNOLOGÍA CLÍNICA (SEAIC). Procedimientos diagnósticos. <https://www.seaic.org/pacientes/procedimientos-diagnosticos>. (Fecha de consulta: 1 de julio de 2020.)
- EUROPEAN ACADEMY OF ALLERGY AND CLINICAL IMMUNOLOGY. EAACI Patients. <https://patients.eaaci.org/category/tests/>. (Fecha de consulta: 1 de julio de 2020.)

CAPÍTULO 42

Los análisis de sangre para el estudio de la alergia

Dra. María José Goikoetxea Lapresa

Médico especialista en Alergología. Departamento de Alergología de la Clínica Universidad de Navarra, Pamplona

Profesora asociada de Alergología e Inmunología Clínica de la Facultad de Medicina de la Universidad de Navarra

Dra. Marina Sabaté Brescó

Doctora en Biología. Investigadora de la Clínica Universidad de Navarra, Pamplona

RESUMEN

- Los análisis de sangre o pruebas de laboratorio para el estudio de la alergia tratan, por una parte, de confirmar la existencia de una reacción alérgica, cuantificando los mediadores liberados en ésta y evaluando el tipo de anticuerpos; y, por otra, de identificar el alérgeno causante de la reacción, para así poder establecer una relación causa-efecto.
- Estos análisis *in vitro* se pueden clasificar entre pruebas serológicas o celulares. Entre las pruebas serológicas destaca la determinación de inmunoglobulinas desencadenantes de la reacción alérgica (IgE), que es la técnica más frecuentemente utilizada, aunque también se puede realizar la determinación de otras inmunoglobulinas o la detección de mediadores de la respuesta alérgica. Por otra parte, las pruebas celulares consisten en estimular las células que participan en la reacción alérgica, aisladas de la sangre, con el alérgeno sospechoso de provocar la reacción, para valorar si se produce una respuesta inmunológica que explique la reacción alérgica que presenta el paciente.
- La positividad de los análisis de sangre o pruebas de laboratorio frente a un alérgeno concreto o frente a una de sus proteínas o componentes, indica la presencia de una sensibilización a dicho alérgeno. Es decir, una propensión, no la certeza, a desarrollar una reacción alérgica.
- Por otro lado, es importante tener también en cuenta que la negatividad de los análisis de sangre o pruebas de laboratorio frente a un alérgeno no excluye la existencia de una sensibilización a dicho alérgeno.
- Es necesario complementar los análisis *in vivo* (pruebas cutáneas) con las pruebas *in vitro*, y relacionarlas siempre con los síntomas que presente el paciente. El papel del médico especialista en Alergología es fundamental para la indicación e interpretación correcta de todas las pruebas.

■ ¿QUÉ ANÁLISIS DE SANGRE O PRUEBAS DE LABORATORIO SE REALIZAN HABITUALMENTE PARA ESTUDIAR LA ALERGIA?

En una reacción alérgica participan distintas células (linfocitos, mastocitos, basófilos, eosinófilos, etc.) y múltiples moléculas, algunas de ellas específicas para el alérgeno que desencadena la reacción (anticuerpos o inmunoglobulinas) (v. capítulo 4) y otras sustancias que son mediadoras de la respuesta alérgica, comunes para los distintos alérgenos (histamina, triptasa, etc.). Las técnicas de laboratorio disponibles para el diagnóstico de alergia tratan, por una parte, de analizar la respuesta causal específica, intentando identificar el alérgeno responsable de los síntomas del paciente; y, por otra, determinar el mecanismo inmunológico de la reacción alérgica para favorecer un adecuado control y tratamiento del paciente.

En función de la fracción de la sangre en la que se realizan estos análisis, las técnicas se pueden clasificar en dos: las técnicas serológicas y las técnicas celulares (tabla 1 y figura 1).

Las técnicas serológicas se realizan en el suero del paciente, es decir, en la fracción sanguínea que queda una vez son retiradas las células y algunas proteínas que intervienen en la coagulación. Esta fracción contiene las inmunoglobulinas o anticuerpos y otras sustancias denominadas *mediadores de la reacción alérgica*, como la histamina o la triptasa, entre otras.

Las técnicas celulares aplicadas al diagnóstico de la alergia se realizan utilizando como base el estudio de las células que participan en la reacción alérgica o células efectoras, linfocitos y/o basófilos, aisladas de la sangre periférica del paciente y observando su activación tras su estímulo *in vitro* (en un tubo de ensayo) con el alérgeno sospechoso (v. tabla 1).

Tabla 1. Análisis de sangre más frecuentemente empleados en el diagnóstico de alergia

Técnicas serológicas	
Determinación de mediadores de la respuesta alérgica	<ul style="list-style-type: none"> • Triptasa • Histamina • Factores y enzimas reguladores del complemento
Determinación de inmunoglobulinas (anticuerpos) que desencadenan la reacción alérgica	<ul style="list-style-type: none"> • IgE específica: técnicas de determinación única o técnicas de detección múltiple (matrices de alérgenos) • IgE total • IgG4 específica • IgG • Inmunoprecipitininas
Técnicas celulares	
Evaluación de la respuesta celular a determinados alérgenos	<ul style="list-style-type: none"> • Test de liberación de histamina (TLH) • Test de activación de basófilos (TAB) • Test de transformación linfocitaria (TTL)

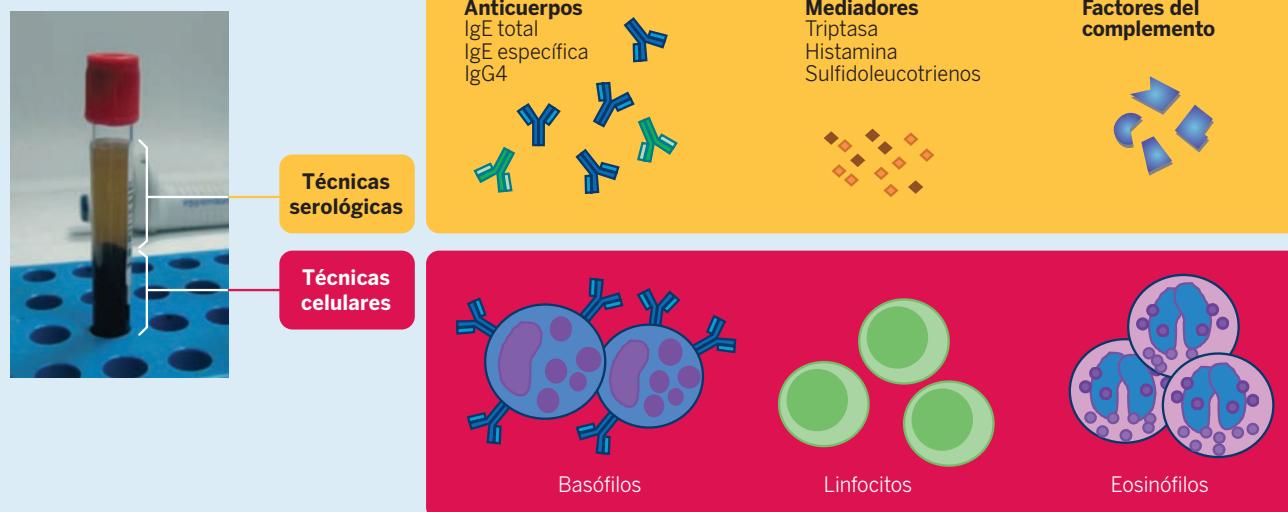


Figura 1. Técnicas serológicas y celulares

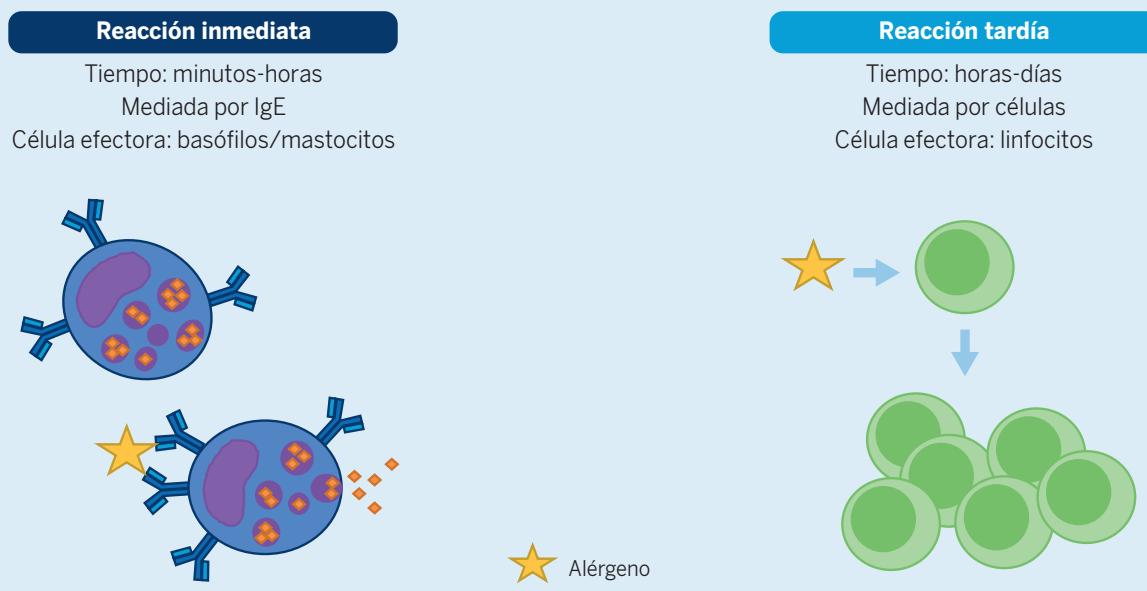


Figura 2. Reacciones alérgicas de tipo inmediato y tardío

Por otra parte, el tiempo entre la exposición al alérgeno causal y la aparición de la reacción determina dos tipos de reacciones: las inmediatas (en cuestión de minutos a 1-2 horas) y las tardías (varias horas, incluso días). Dependiendo de si la reacción alérgica es de tipo inmediato (mediada por IgE), o tardía (mediada por linfocitos), los mecanismos inmunológicos subyacentes y, por tanto, las técnicas de diagnóstico en sangre serán diferentes (figura 2). En la tabla 1 se indican en negrita las técnicas específicas para diagnosticar las reacciones tardías, mientras que las técnicas no señaladas se corresponden con las técnicas diagnósticas de reacciones inmediatas.

■ ¿QUÉ MOLÉCULAS ANALIZAN LAS TÉCNICAS SEROLÓGICAS PARA DIAGNOSTICAR LA ALERGIA?

Las técnicas serológicas identifican, y en algunos casos cuantifican, las moléculas que se encuentran en el suero del paciente. Estas moléculas son, por un lado, los mediadores de la reacción alérgica que las células liberan tras el encuentro con el alérgeno, y por otro las inmunoglobulinas o anticuerpos, que reconocen el alérgeno y son la llave que desencadena la reacción. Los mediadores más frecuentemente analizados en el diagnóstico de la alergia son la triptasa y la histamina. Las técnicas serológicas también permiten identificar las

inmunoglobulinas o anticuerpos específicos frente a un alérgeno. De hecho, el análisis que más habitualmente se solicita en el diagnóstico de alergia es la determinación de inmunoglobulinas del tipo E (IgE), que median las reacciones alérgicas de tipo inmediato; es decir, aquellas que ocurren a los minutos de la exposición al alérgeno. Es posible cuantificar tanto los niveles totales de esta inmunoglobulina, es decir, la IgE total, como las específicas frente a un alérgeno concreto, la IgE específica. Esta IgE específica, identifica el alérgeno o molécula a la que el paciente está sensibilizado, que puede ser la responsable de la reacción alérgica.

También se pueden cuantificar los niveles de los anticuerpos IgG específicos frente a un alérgeno, e incluso determinado subtipo de anticuerpo como la IgG4, anticuerpo que se considera bloqueante de la reacción alérgica. Es importante tener en cuenta que la elevación de los anticuerpos IgG no sirve en el diagnóstico de alergia alimentaria. De hecho, los niveles de IgG4 en relación con los de IgE frente a un alimento se han asociado a la tolerancia a alimentos, pero su uso está reducido a la investigación. Tampoco se puede aplicar con fiabilidad la determinación de IgG4 como marcador de mejoría clínica de los pacientes tras una inmunoterapia.

Existe otro tipo de anticuerpos o inmunoglobulinas, denominadas *precipitinas* por su propiedad de formar precipitados cuando se unen al alérgeno. Estos anticuerpos precipitantes se elevan típicamente en cuadros

clínicos como la alveolitis alérgica extrínseca, un tipo de afectación pulmonar por inhalación de alérgenos, que provoca una inflamación de la vía respiratoria periférica (alvéolos) y su tejido adyacente, a diferencia del asma bronquial en la que el daño se produce en los bronquios.

Por último, hay otra determinación serológica utilizada con frecuencia en alergología, útil para una patología que no es precisamente de origen alérgico. Se trata de la cuantificación de algunos componentes de un sistema de proteínas llamado *complemento*, que se encuentran alterados en una enfermedad rara en la que los pacientes desarrollan angioedema (hinchazón de la piel o las mucosas) (v. capítulo 16).

■ ¿QUÉ ES LA TRIPTASA?

La triptasa es una sustancia liberada por los mastocitos, células que cuando se activan son capaces de desencadenar la reacción alérgica. La triptasa puede favorecer la inflamación y el broncoespasmo, se eleva en las reacciones alérgicas graves, y alcanza el nivel máximo en la sangre una hora después de la reacción alérgica; se elimina progresivamente en horas, por lo que, a las 24 horas de dicha reacción, en condiciones normales, podemos detectar niveles basales en sangre.

Así, unos niveles de triptasa anormalmente altos en suero que se normalizan a las 24 horas indican que ha ocurrido una reacción de causa alérgica, en la mayoría de los casos, y es un marcador útil en diagnóstico diferencial frente a otros tipos de reacciones. Por contra, la detección en sangre de unos niveles constantemente elevados de triptasa puede estar relacionada con la presencia de otras enfermedades, como una insuficiencia renal o hepática, así como con una mastocitosis sistémica, enfermedad "rara" causada por la proliferación de los mastocitos.

■ ¿QUÉ ES LA HISTAMINA?

La histamina es una sustancia almacenada en los gránulos de los mastocitos y de los basófilos, también células efectoras de la reacción alérgica. La histamina se libera cuando se desencadena la reacción y origina la inflamación de la reacción alérgica. La determinación de histamina en sangre es una técnica complicada y poco útil, ya que se degrada muy rápidamente (en cuestión de minutos), y son muchos los factores, como determinados alimentos de la dieta o una inadecuada manipulación de la muestra sanguínea, los que pueden causar una elevación de la histamina, independientemente de una reacción alérgica. Por esta baja fiabilidad

en el diagnóstico de las enfermedades alérgicas, esta técnica está en desuso.

■ ¿CÓMO SE REALIZAN LAS TÉCNICAS SEROLÓGICAS PARA DIAGNOSTICAR LA ALERGIA?

Generalmente consisten en exponer el suero del paciente, que contiene las inmunoglobulinas o los mediadores que queremos cuantificar, a una superficie o una solución que contiene el alérgeno (en el caso de la determinación de IgE específica), o un anticuerpo que reconoce todos los anticuerpos del tipo IgE (para la determinación de la IgE total) o el mediador que se deseé cuantificar (p. ej., la triptasa). Posteriormente, se añade un anticuerpo detector que se une al tipo de anticuerpo que queremos reconocer (como la IgE) o a los mediadores (como triptasa), y está marcado con una enzima capaz de transformar una sustancia química en una señal lumínica o colorimétrica. La señal obtenida será proporcional a la cantidad de inmunoglobulina o mediadores captados por el sistema de detección (figura 3). Todas estas técnicas están totalmente automatizadas, estandarizadas y ofrecen resultados altamente reproducibles.

Estas determinaciones de IgE específica se pueden hacer de manera individual frente a un solo alérgeno, pero también existen las técnicas de matrices de alérgenos (*microarrays* y *macroarray*), que posibilitan la detección de IgE específica frente a decenas de alérgenos (en algunos casos más de doscientos), de forma simultánea, utilizando una pequeña cantidad de suero. Estas técnicas son muy útiles en pacientes que presentan múltiples sensibilizaciones.

Hoy día, se dispone de un amplio panel de alérgenos para la determinación de la IgE específica frente a pólenes, alimentos, ácaros, hongos o epitelios de animales. Sin embargo, el panel disponible para diagnosticar alergia frente a los medicamentos sigue siendo bastante limitado.

En el ámbito de la investigación, en los casos en los que se encuentre implicado un alérgeno poco frecuente, no disponible en los paneles comerciales, se realiza la técnica de *inmunoblot*. Esta, consiste en separar las diferentes proteínas que contiene un extracto alergénico en un gel, mediante cargas eléctricas, y enfrentando las proteínas separadas al suero del paciente. Posteriormente, se detectan los anticuerpos IgE que se han unido a alguna proteína del extracto, para determinar las IgE específicas; y pudiéndose caracterizar, de este modo, las fracciones del extracto alergénico frente a las que un individuo está sensibilizado.

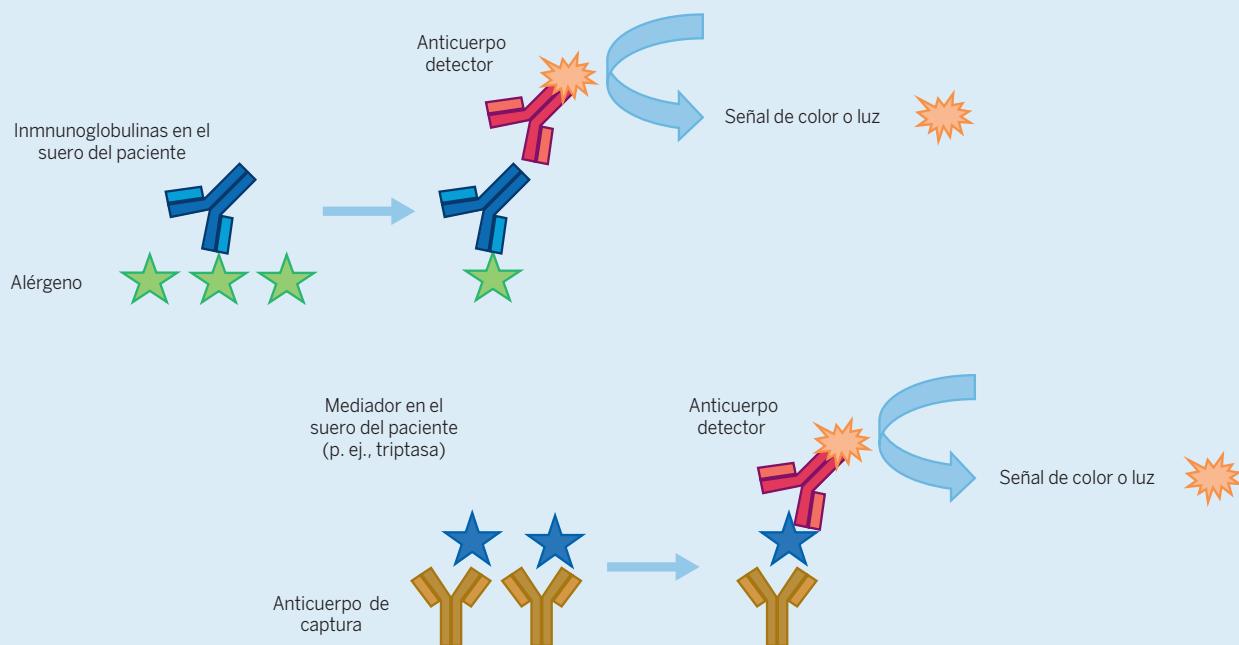


Figura 3. Técnica serológica para diagnosticar la alergia

■ ¿QUÉ SIGNIFICA LA IgE FRENTE A COMPONENTES?

Uno de los cambios fundamentales en los análisis de sangre en alergología en los últimos años ha sido conceptual, ya que ha variado el significado o concepto de alérgeno. Como ejemplo: inicialmente se identificó el polvo de casa como el alérgeno capaz de producir manifestaciones de alergia (rinitis, asma). Posteriormente, se descubrió que la causa de la alergia al polvo realmente era la producción de IgE frente a un ácaro que se encontraba en ese polvo doméstico en concreto. Los ácaros, al igual que los pólenes o los alimentos, están compuestos por numerosas proteínas, algunas de ellas con capacidad de producir una reacción alérgica, mientras que otras son inocuas. Hoy sabemos que cada IgE específica solo reconoce un pequeño fragmento o grupo de aminoácidos del alérgeno (que son conocidos como epítopenos o determinantes antigenicos). Las IgE específicas frente a un alérgeno, que se usan para el diagnóstico de las enfermedades alérgicas, están identificando distintas fracciones de una proteína alergénica o componente alergénico dentro de una fuente biológica compleja, es decir, una proteína de la fuente biológica compleja que es un organismo como el ácaro del polvo. El cambio más destacado del diagnóstico alergológico *in vitro* ha radicado en la posibilidad de determinar IgE específica frente al alérgeno

específico para el que se ha originado. Este giro en el diagnóstico ha permitido, por una parte, obtener una mayor precisión en el diagnóstico alergológico; pero también, dar una explicación científica a la obtención de distintos resultados en pacientes con sensibilizaciones similares pero que respondían de manera diferente al tratamiento con inmunoterapia. Este diagnóstico molecular permite asociar determinadas sensibilizaciones a proteínas o componentes concretos con diferentes manifestaciones clínicas (más o menos graves); o bien explicar algunos fenómenos de reactividad cruzada, tales como los que ocurren cuando un paciente sensibilizado al ácaro del polvo de casa desencadena una reacción alérgica tras la ingesta de una gamba. En la actualidad, sabemos que este hecho es debido a que los anticuerpos IgE frente a una proteína del ácaro son capaces de reconocer una proteína muy similar presente en la gamba.

El diagnóstico de las sensibilizaciones frente a proteínas alergénicas, denominado *diagnóstico molecular* o *diagnóstico por componentes*, es ya una realidad en las consultas de Alergología. Sin embargo, el tratamiento con inmunoterapia con esta precisión todavía no está disponible comercialmente, si bien es cierto que en algunos ensayos de investigación se está aplicando inmunoterapia compuesta por algunas proteínas alergénicas, responsables de la reacción alérgica que presenta el paciente.

■ ¿QUÉ SIGNIFICA TENER UN NIVEL DE IgE TOTAL ALTO?

La cifra elevada de IgE total es un marcador de atopia. Se eleva principalmente en los pacientes atópicos, tanto en los que sufren alguna enfermedad alérgica respiratoria, digestiva o cutánea, como en las personas que no hayan desarrollado síntomas de enfermedad alérgica. Los pacientes con dermatitis atópica suelen tener niveles más elevados de IgE total con respecto a otras enfermedades alérgicas.

Sin embargo, los niveles elevados de IgE total, también se encuentran en otras situaciones distintas de la alergia, como en las infecciones por parásitos, patologías infecciosas, inflamatorias, neoplásicas o en inmunodeficiencias. Además, en la elevación de la IgE total también pueden intervenir factores ambientales como el tabaco y, sobre todo, el alcohol.

No existe una cifra de IgE definida como punto de corte a partir del cual los niveles se consideran anormalmente altos, aunque el 78 % de los individuos atópicos presenten niveles superiores a 100 kU/L. Sin embargo, en los niños la IgE total se eleva progresivamente hasta la edad de 10-15 años, y puede alcanzar cifras de 300 kU/L sin asociarse a ninguna enfermedad.

Es necesario tener en cuenta que el hecho de que aparezca una IgE total normal no excluye la posibilidad de padecer un proceso alérgico. Además, una elevación de IgE total puede condicionar unos valores más altos de IgE específica independientemente de la gravedad de su alergia. En la práctica clínica del diagnóstico alergológico, la función principal de la determinación de IgE total será apoyar una sospecha clínica y valorar adecuadamente los valores de IgE específica. Por tanto, en los pacientes con una sospecha de reacción alérgica, el estudio alergológico se debe apoyar, principalmente, en las pruebas cutáneas y en la determinación de IgE específica, pruebas de mayor valor diagnóstico que la elevación de la IgE total.

■ ¿QUÉ SIGNIFICA TENER UN NIVEL ELEVADO DE IgE ESPECÍFICA FRENTE A UN ALÉRGENO?

La elevación de la IgE específica frente a un alérgeno indica una sensibilización frente a este y una propensión a presentar síntomas de alergia. La sensibilización frente a un alérgeno no siempre indica la aparición de síntomas de alergia tras el contacto con ese alérgeno. Así, un individuo puede estar sensibilizado a un alimento, y a la vez consumirlo sin ningún problema. Es importante saber que un diagnóstico no se basa solo

en pruebas "positivas" o "negativas", sino en base a una interpretación de estas junto a la historia clínica. Asimismo, la gravedad de la reacción con un alérgeno en muchos casos se asocia a su nivel de la IgE específica, pero esto no se cumple en todos los pacientes. Por tanto, para comprender la relevancia clínica, es decir, si son o no causantes de síntomas y su magnitud, es importante que los valores de IgE sean siempre evaluados por un alergólogo.

Para determinar si una IgE específica es positiva o negativa, normalmente se utiliza como punto de corte el valor 0,35 kUA/L, y es esta cifra la que la mayoría de los laboratorios marcan como valor de referencia. Sin embargo, los niveles de IgE que se asocian a síntomas dependen de cada alérgeno, por lo que este punto de corte puede ser diferente para cada alérgeno. En general, los niveles de IgE específica que provocan síntomas para alérgenos inhalados, como por ejemplo el polen o los ácaros del polvo, son superiores a los de los alérgenos alimentarios.

Por otra parte, la presencia de un valor bajo o negativo de IgE específica, especialmente en la alergia a los medicamentos, no excluye la posibilidad de estar sensibilizado, por lo que en algún caso se hace necesario aplicar otro tipo de pruebas diagnósticas complementarias.

■ ¿QUÉ TÉCNICAS CELULARES EXISTEN PARA DIAGNOSTICAR LA ALERGIA?

Entre las células efectoras principalmente implicadas en las reacciones alérgicas se encuentran los basófilos en sangre periférica; los mastocitos en piel (responsables de las reacciones de tipo inmediato); los eosinófilos, que promueve la inflamación a distintos niveles, y los linfocitos como responsables de las reacciones tardías. Mediante la realización de un análisis de sangre rutinario, se puede detectar la elevación del número de algunas de estas células, como por ejemplo los eosinófilos. Sin embargo, con objeto de detectar la activación celular es preciso valerse de análisis más complejos.

Las técnicas celulares que se utilizan en el diagnóstico de la alergia tienen como fundamento enfrentar *in vitro*, es decir, en un tubo de ensayo, las células de la sangre periférica del paciente (de fácil accesibilidad, tras una extracción de sangre venosa periférica) con el alérgeno sospechoso de la reacción que se produce en el paciente alérgico (*reacción in vivo*). Esto puede considerarse una prueba de provocación *ex vivo* (fuera del cuerpo del paciente), la cual no implica ningún riesgo para el paciente, y puede, en algunas ocasiones, evitar la realización de las auténticas pruebas de provocación o de exposición *in vivo*.

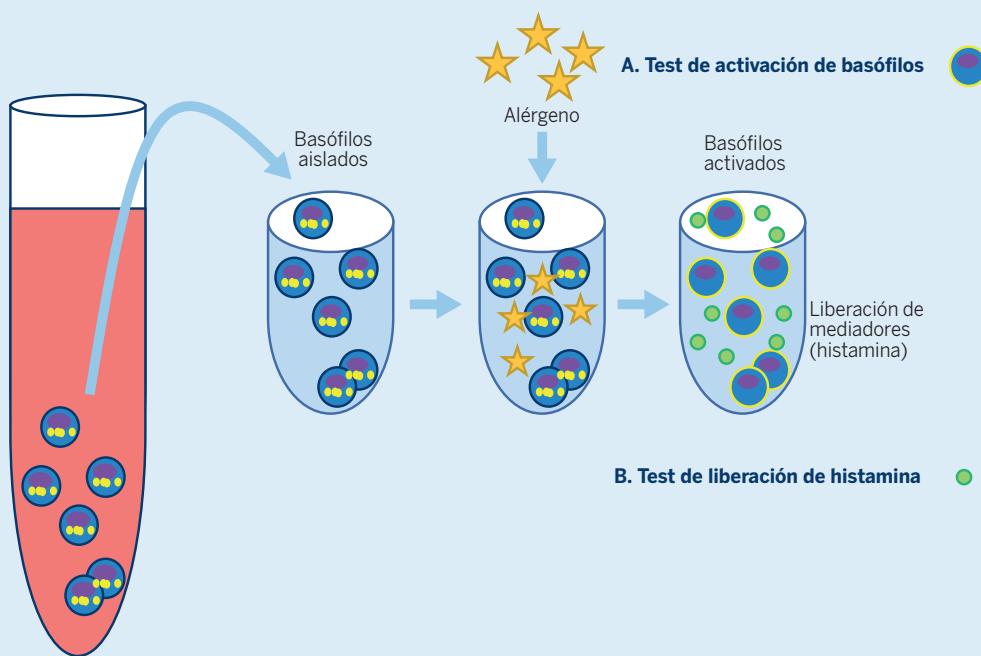


Figura 4. Test de activación de basófilos y test de liberación de histamina

Si la reacción del paciente ha sido inmediata (en un período de tiempo corto, minutos), la técnica celular diagnóstica observará la respuesta del basófílo (célula principalmente implicada en este tipo de reacciones junto a los mastocitos); si, por el contrario, la reacción ha sido tardía (más de 24 horas tras la exposición al antígeno), se examinará la respuesta de los linfocitos (células implicadas en el mecanismo inmunopatológico de estas reacciones retardadas) (v. figura 1).

Entre las técnicas para reacciones inmediatas se encuentran el test de liberación de histamina (TLH) y el test de activación de basófilos (TAB) (figura 4). Ambos tests exploran la reactividad del basófílo tras estimularlo con un antígeno específico *in vitro*. Para valorar la respuesta de la célula (es decir, si el estímulo ha provocado su activación) se determina la liberación de mediadores (con la técnica del TLH), o la presencia de unos marcadores especiales o moléculas que solo se expresan en la membrana del basófílo tras su activación y que no se encuentran presentes en la membrana celular cuando esta está en reposo (con la técnica del TAB).

En diferentes estudios realizados en la última década se demuestra que el TAB ofrece interesantes resultados en el diagnóstico de alergia a los medicamentos, donde la determinación de IgE específica sérica es insuficiente. Además, favorece evaluar numerosas sustancias, pro-

teínas o glicoproteínas procedentes de diferentes fuentes alergénicas como sustancias inhalantes, alimentos, fármacos, venenos de himenópteros, etc., lo cual abre el abanico de posibilidades para estudiar la alergia controlada en un tubo de ensayo o *in vitro*.

El test de transformación linfoblástica (TTL) explora la respuesta del linfocito, en concreto del linfocito de tipo T, célula responsable de las reacciones tardías, frente a diferentes sustancias (figura 5). Consiste, igualmente, en enfrentar las células aisladas de la sangre venosa del paciente a las sustancias sospechosas de la reacción clínica, aunque, en este caso, durante períodos prolongados de tiempo (desde 48 horas hasta 7 días). El objetivo es observar la proliferación linfocitaria que ocurre si la respuesta es positiva, y que es cuantificable mediante diversos métodos.

Estas técnicas celulares requieren un manejo y una infraestructura especial en el laboratorio, ya que implican trabajar con células vivas, por lo que la realización de aquellas debe hacerse de forma relativamente inmediata tras la extracción de la muestra de sangre. Además, se precisa una mayor formación para su realización, ya que no existe automatización (como ocurre actualmente con las técnicas serológicas, como la determinación de IgE específica, triptasa, etc.). Por este motivo, no son técnicas cuyo empleo se haya extendido en todos los hospitales.

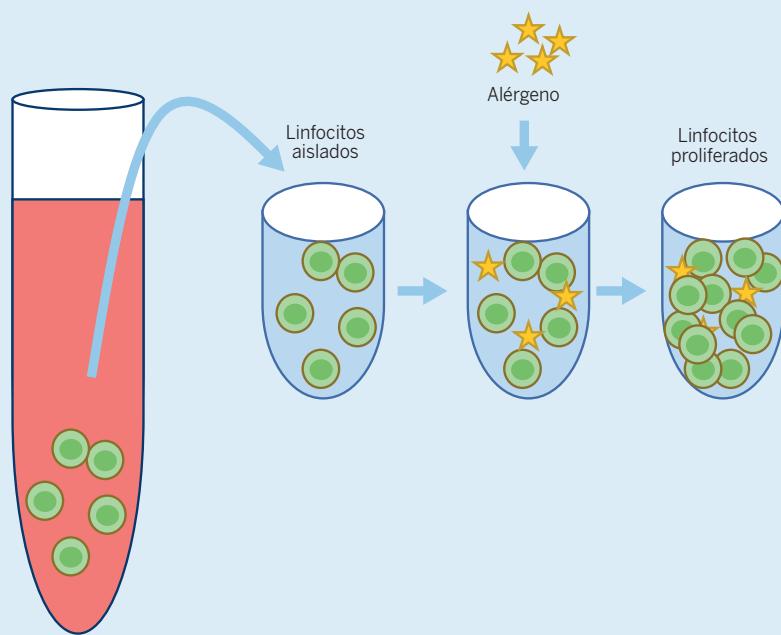


Figura 5. Test de transformación linfoblástica

■ ¿CUALQUIER TIPO DE ALERGIA SE ESTUDIA CON LAS MISMAS PRUEBAS DE LABORATORIO?

En función del tipo de reacción alérgica que presente un paciente se aplican diferentes técnicas o pruebas de laboratorio.

En el diagnóstico de la *rinitis* o *asma alérgica*, los análisis de sangre que se realizan habitualmente consisten en la determinación de la IgE específica frente a los alérgenos inhalados, que podrían estar implicados en el desarrollo de dicha patología, y en la determinación de la IgE total.

En la búsqueda del alérgeno responsable de la *alergia a alimentos*, se aplica fundamentalmente la determinación de IgE específica frente a los alimentos sospechosos de producir alergia. Otras pruebas, como la determinación de la IgG frente a alimentos, no han demostrado ninguna utilidad en el diagnóstico de la alergia. En general, las pruebas cutáneas, y la determinación de la IgE específica frente a los alérgenos sospechosos, en muchos casos frente a componentes alergénicos, pueden ser suficientes para diagnosticar una alergia alimentaria. No obstante, en algunos casos el estudio se puede ampliar con técnicas celulares y/o técnicas más experimentales, como la inmunotransferencia o el *inmunoblot*.

En el diagnóstico *in vitro* de la *alergia a los medicamentos*, la determinación de la IgE es poco válida, ya

que su sensibilidad es baja y los fármacos que pueden ser estudiados con esta técnica son muy pocos. Las técnicas celulares como el TAB, en el caso de las reacciones inmediatas, o el TTL, en el caso de las reacciones tardías pueden aumentar la sensibilidad del diagnóstico de la alergia a los medicamentos, aunque como se ha mencionado anteriormente, se requieren laboratorios con experiencia y una infraestructura adecuada. No obstante, para la alergia a los medicamentos, dado que la sensibilidad de todas las técnicas diagnósticas globalmente no alcanza el 100 %, en muchas ocasiones es necesario realizar pruebas de provocación con medicamentos *in vivo*.

En la *alergia al veneno de himenópteros*, la IgE específica es la técnica comúnmente utilizada. Es de gran utilidad la determinación de IgE frente a componentes alergénicos para definir adecuadamente el himenóptero causante de la reacción en los casos complicados, especialmente antes de prescribir una inmunoterapia específica. En estas situaciones, el TAB ha mostrado una alta sensibilidad y especificidad en la identificación del veneno que produce la reacción.

■ ¿SE PUEDE PREDECIR LA ALERGIA MEDIANTE UN ANÁLISIS DE SANGRE?

No se puede predecir la aparición de una alergia mediante una prueba *in vitro* ya que como se ha men-

cionado, las pruebas sanguíneas informan solo sobre sensibilización y puede ocurrir que esta sensibilización no se traduzca en reacción alérgica.

No hay una prueba de diagnóstico *in vitro* que permita establecer que un individuo pueda padecer o no una reacción alérgica. Sin embargo, cuando un paciente ya ha presentado alguna reacción alérgica frente a un medicamento o alimento, existe la posibilidad de predecir posibles reacciones alérgicas futuras tras la ingesta o administración de sustancias que contengan estructuras proteicas y/o químicas similares. Algunas de las técnicas *in vitro* disponibles, como la IgE, especialmente a componentes, indican el nivel de probabilidad de sufrir una reacción con un alérgeno alternativo. Se ha observado que en algunos casos el TAB es capaz de discriminar la respuesta a un alérgeno, y predecir la posible tolerancia o reacción alérgica a su administración *in vivo*.

■ LOS ANÁLISIS SANGUÍNEOS DE ALERGIA ¿PUEDEN EVITAR REALIZAR PRUEBAS DE PROVOCACIÓN CON MEDICAMENTOS, ALIMENTOS U OTROS ALÉRGENOS?

Desgraciadamente, hoy por hoy, las pruebas del laboratorio no siempre pueden evitar la realización de las pruebas de exposición o provocación. Los resultados obtenidos en los análisis de sangre que exploran la alergia no se relacionan con los síntomas que presenta el paciente en todos los casos. Principalmente, en la alergia a los medicamentos, las pruebas *in vivo* (pruebas cutáneas) junto con las pruebas *in vitro* no son capaces de detectar el 100 % de los pacientes alérgicos, por lo que, en aquellos casos en los que todas las pruebas *in vivo* e *in vitro* sean negativas o exista una discordancia entre ellas, será necesario realizar pruebas de provocación para excluir definitivamente la alergia a ese alérgeno, siempre y cuando se realice de forma controlada y excluyendo los casos en los que la reacción alérgica previa haya sido de carácter muy grave.

■ ¿ES INDISPENSABLE REALIZAR ANÁLISIS DE SANGRE UNA VEZ QUE SE REALIZAN LAS PRUEBAS CUTÁNEAS?

Si bien es cierto que las pruebas cutáneas cuentan con una alta sensibilidad, son económicas y fáciles de realizar, los análisis de sangre en alergología aportan una información adicional que complementa el diagnóstico *in vivo* en la mayoría de los casos. De hecho, la determinación de la IgE específica presenta una mayor especificidad que las pruebas cutáneas. De tal manera

que con las pruebas cutáneas es posible seleccionar a un gran número de pacientes, entre los que se incluirían los verdaderos alérgicos, pero también algunos de ellos que no lo son realmente (falsos positivos), y que con la determinación de la IgE son identificados en un elevado porcentaje. De esta manera, la combinación de ambas pruebas aumenta el rendimiento diagnóstico.

Además, mientras que las pruebas cutáneas no son cuantitativas, la determinación de la IgE específica sí lo es. Es importante destacar que un mayor tamaño del habón obtenido en la prueba cutánea no siempre se relaciona con un mayor nivel de IgE específica.

Así pues, puede decirse que las pruebas cutáneas se complementan con las pruebas en sangre, si bien en aquellas ocasiones en las que no está indicada la realización de las pruebas cutáneas —ya sea por la toma de medicamentos que interfieren con ellas, o por la presencia de problemas cutáneos—, los análisis de sangre serán el único tipo de diagnóstico disponible para el médico.

■ ¿EXISTEN ANÁLISIS DE SANGRE QUE PERMITAN VALORAR LA RESPUESTA A UN TRATAMIENTO ALERGOLÓGICO?

Para la monitorización del tratamiento, especialmente en la inmunoterapia específica con alérgenos, no existe actualmente una técnica *in vitro* capaz de comportarse como marcador de la mejoría clínica que manifiesta el paciente. En investigación se utiliza la determinación de algunas subclases de anticuerpos, como la determinación de IgG4 antígeno-específica, que puede considerarse un marcador de respuesta inmunológica protectora, especialmente en la inmunoterapia frente a venenos de himenópteros; y es detectable desde períodos iniciales del tratamiento (2-3 meses).

A largo plazo, tras más de 12 meses de inmunoterapia y especialmente con alérgenos inhalados y con veneno de himenópteros, puede observarse una disminución en la producción de IgE específica, aunque como se ha comentado anteriormente, no se relacione de forma significativa con la mejoría clínica que presenta el paciente.

■ ¿QUÉ MEDIDAS SE DEBEN TENER EN CUENTA ANTES DE REALIZAR UN ANÁLISIS DE SANGRE PARA EL DIAGNÓSTICO ALERGOLÓGICO?

Para la realización de los análisis sanguíneos para el diagnóstico de las reacciones alérgicas no es necesario

estar en ayunas. Sin embargo, se deberá mantener el ayuno, si además de las pruebas de alergia se le ha solicitado otros análisis que así lo requieran.

En cuanto al tratamiento sintomático de los pacientes alérgicos, los antihistamínicos, entre otros (antidepresivos tricíclicos, corticoides, etc.), pueden modificar algunas pruebas celulares, tales como el TAB y TLH, inhibiendo la activación de las células en respuesta al alérgeno; por ello es prioritario tomar en consideración este hecho, y suspender el tratamiento antes de realizar las pruebas *in vitro*, puesto que podrían obtenerse resultados falsamente negativos. Sin embargo, los antihistamínicos no influyen en las pruebas serológicas para el diagnóstico alergológico, por lo que no es necesaria su suspensión para la realización de estos análisis sanguíneos.

BIBLIOGRAFÍA

- ANSOTEGUI, I. J., G. MELIOLI, G. W. CANONICA, L. CARABALLO, E. VILLA, M. EBISAWA, et al. «IgE allergy diagnostics and other relevant tests in allergy, a World Allergy Organization position paper». *World Allergy Organ J*, 13 (2020): 100080.
- HOFFMANN, H. J., A. F. SANTOS, C. MAYORGA, A. NOPP, B. EBERLEIN, M. FERRER, et al. «The clinical utility of basophil activation testing in diagnosis and monitoring of allergic disease». *Allergy*, 70 (2015): 1.393-1.405.
- ROBERTS, G., M. OLLERT, R. AALBERSE, M. AUSTIN, A. CUSTOVIC, A. DUNNGALVIN, et al. «A new framework for the interpretation of IgE sensitization tests». *Allergy*, 71 (2016): 1.540-1.551.
- SANZ LARRUGA, M. L., B. GARCÍA FIGUEROA, M. LABRADOR HORRILLO, y J. MARTÍNEZ QUESADA. «Técnicas de diagnóstico *in vitro*». En A. Peláez Hernández e I. J. Dávila González, eds. *Tratado de Alergología*. 2.^a ed. Madrid: Ergon, 2015, 215-234.

CAPÍTULO 43 Los estudios de las vías respiratorias

Dr. José María Olaguibel Rivera

Médico especialista en Alergología. Servicio de Alergología del Complejo Hospitalario de

Navarra, Pamplona

Profesor clínico asociado de la Facultad de Medicina de la Universidad de Navarra

RESUMEN

- En las enfermedades alérgicas respiratorias como la rinitis o el asma, las vías respiratorias se encuentran inflamadas, obstruidas y son fácilmente irritables.
- Es posible medir fácilmente todos estos aspectos de forma precisa mediante técnicas que son seguras e indoloras. Es necesario realizar estas mediciones no solamente para confirmar el diagnóstico sino para valorar la evolución, la respuesta al tratamiento y el pronóstico futuro del proceso.
- La exploración que más información aporta es la espirometría, que nos da información del grado de obstrucción del bronquio. Requiere una pequeña preparación y un entrenamiento para realizarla correctamente junto con ciertas medidas de seguridad para evitar la transmisión de infecciones respiratorias.
- No obstante podemos medir la obstrucción mediante otras técnicas que no requieren prácticamente cooperación del paciente como son la pletismografía y la oscilometría de impulsos.
- El grado de inflamación alérgica puede conocerse midiendo un gas en el aire que exhalamos (el óxido nítrico). Se considera una prueba óptima para diagnosticar el asma, sus niveles pueden tener relación con la intensidad de la enfermedad alérgica y son muy sensibles a la acción de algunos tratamientos, por lo que con sus mediciones podemos determinar la respuesta a este y si el tratamiento se está realizando correctamente.
- Finalmente, es posible medir el grado de obstrucción de las fosas nasales con un procedimiento sencillo denominado rinometría acústica.

■ ¿POR QUÉ HAY QUE MEDIR LA FUNCIÓN PULMONAR?

Las razones para medir la función pulmonar en las enfermedades alérgicas respiratorias, en general, y en el asma alérgica, en particular, son múltiples. En primer lugar, es muy útil para diagnosticar estos procesos mediante datos objetivos, que apoyarán decisivamente los hallazgos obtenidos por el médico en la realización

de la anamnesis (historia clínica) y la exploración física. Todas las guías, tanto nacionales como internacionales, de práctica clínica de excelencia así lo recomiendan.

En segundo lugar, es importante en el seguimiento de los pacientes, en la medida en la que trata de evitar errores cometidos por la valoración subjetiva de los síntomas, que puede llevar a infravalorarlos o a sobrevalorarlos, tanto por parte del propio enfermo como del médico que lo atiende. Esto puede llevar a ajustar



Figura 1. Neumotacógrafo con oscilómetro acoplado

un tratamiento de forma inadecuada. Permite también evaluar la respuesta a un determinado tratamiento que se haya pautado, y además, definir qué tipo de tratamiento consigue un mayor grado de mejoría.

En tercer lugar, ayudará también a valorar qué circunstancias o agentes pueden estar implicados en el origen de la enfermedad o al menos en su empeoramiento. Por último, la medición de la función pulmonar ayuda al médico a predecir el riesgo de una mala evolución del proceso en un futuro.

■ ¿QUÉ ES POSIBLE MEDIR?

La principal función de los pulmones es oxigenar la sangre y eliminar el anhídrido carbónico que produce nuestro metabolismo. Para llevar a cabo este cometido, es necesario el desarrollo integrado de diversas etapas. Los músculos respiratorios deben contraerse para que el aire ambiental pueda penetrar a través de las vías respiratorias (tráquea y bronquios) hasta los alvéolos. Esta es la denominada función ventilatoria, y conviene recordar que, en el asma, este proceso se ve dificultado al encontrarse las vías respiratorias inflamadas, obstruidas (las de menor calibre) y fácilmente irritables. En la gran mayoría de pacientes con asma alérgica, este proceso de inflamación se extiende también por las vías respiratorias superiores, lo que provoca los clásicos síntomas de rinitis alérgica.

Posteriormente, la sangre venosa debe llegar hasta los capilares que rodean esos alvéolos situados en los pulmones, para que el oxígeno pueda llegar a la sangre y el anhídrido carbónico a los alvéolos. Por último, la sangre recién oxigenada debe ser desplazada a lo largo del organismo para aportar oxígeno a todas células. Esta segunda fase es la denominada función respiratoria. Se dispone de pruebas que permiten evaluar en mayor o menor medida todas estas etapas, pero la prueba de función pulmonar que aporta la información más relevante en relación con la función ventilatoria, que es la que está fundamentalmente alterada en el asma bronquial, es la espirometría.

■ ¿QUÉ ES UNA ESPIROMETRÍA?

La espirometría es un test fisiológico que mide la capacidad de aire que una persona puede exhalar o inhalar mediante un esfuerzo máximo. En esencia, se limita a medir la cantidad de aire que se inspira y expira mediante una maniobra forzada, junto con los tiempos que empleamos en esta maniobra. Es decir, mide, por una parte, el volumen y, por otra, el flujo (el volumen de aire que exhalamos en un tiempo determinado).

El espirómetro moderno fue inventado por el cirujano inglés John Hutchinson en 1844. Describió, además, el primer parámetro de la espirometría que denominó capacidad vital (el volumen total de aire que podemos inhalar o exhalar al vaciar o llenar completamente los pulmones) y demostró su relación con la edad, el sexo, las características antropométricas (altura, peso) y su importante relación con diversas enfermedades. Se sabe que llevó a cabo más de 4.000 espirometrías y desarrolló los estándares normales basándose en las mediciones realizadas a más 200 personas sanas.

Los primeros espirómetros median físicamente los volúmenes mediante sistemas tipo campana, selladas herméticamente. Actualmente se han sustituido por equipos electrónicos (neumotacógrafos) unidos a sistemas informáticos que nos permiten obtener de forma automatizada los distintos parámetros (figura 1). En esencia los parámetros más importantes son la capacidad vital (ya definida anteriormente) y que habitualmente se obtiene mediante una maniobra de exhalación forzada (FVC), el volumen de aire que exhalamos en el primer segundo (FEV1) y la relación o cociente entre ellos (FEV1/FVC), que es el principal parámetro indicador de la presencia de obstrucción de los bronquios. Otro parámetro importante es el flujo máximo que podemos alcanzar (FEM o Peak Flow/PEFR), que se puede medir también utilizando pequeños equipos transportables, como se comentará más adelante.

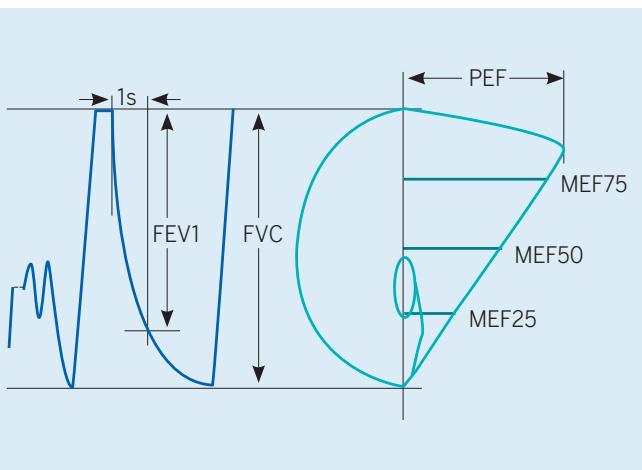


Figura 2. Representaciones gráficas de la espirometría: volumen/tiempo (derecha) y flujo/volumen (izquierda)

En la figura 2 se representan todos estos parámetros con las dos representaciones habitualmente utilizadas: la gráfica de la relación volumen espirado con el tiempo de espiración [Volumen (L)/Tiempo (s)] y la gráfica de la relación del flujo instantáneo al que se realiza la espiración, con el volumen de aire espirado en ese instante [Flujo (L/s)/Volumen (L)].

■ ¿QUÉ CONSIDERACIONES HAY QUE TOMAR PREVIAMENTE Y CÓMO SE REALIZA UNA ESPIROMETRÍA?

Antes de realizar una espirometría deben considerarse las recomendaciones que se muestran en la tabla 1. Es especialmente importante que el paciente indique a su médico si padece enfermedades del corazón, de los ojos y oídos, si ha sido sometido a una cirugía reciente o si está embarazada, puesto que algunas de estas situaciones no permiten realizar la prueba.

Al estar el paciente en contacto físico con diversas partes del equipo, y exhalar violentamente sobre el mismo, existe un riesgo de contaminación y de transmisión de enfermedades infecciosas respiratorias, especialmente las víricas, incluida la COVID-19. Por tanto, antes de iniciar la prueba, se aplicarán distintas medidas, que incluyen la toma de temperatura y el uso de lavado de manos con jabón o gel hidroalcohólico. En función del nivel de transmisión presente cuando se realice la exploración, podrían tener que aplicarse otras medidas adicionales, que serán oportunamente indicadas al paciente. Algunas exploraciones funcionales más complejas podrán requerir la realización de una prueba que descarte la presencia de infección vírica

Tabla 1. Consejos que se deben tener en cuenta antes de realizar una espirometría

Contestar meticulosamente el cuestionario de salud previo que se realiza inmediatamente antes de la prueba. Algunas enfermedades cardiovasculares, oftalmológicas y determinadas cirugías pueden constituir contraindicaciones a la realización de la prueba, por lo que informaremos también de nuestro estado de salud general. El embarazo no es una contraindicación absoluta para realizar la prueba, pero tendremos también que indicarlo.

Informar de enfermedades infecciosas que hemos tenido anteriormente y si presentamos algún síntoma actual de poder estar padeciendo alguna, como fiebre, malestar, mucosidad, dolor de garganta o tos. La presencia de enfermedades infecciosas respiratorias activas habitualmente contraindica la realización de estudios funcionales, y si estos no pueden ser pospuestos obligará a tomar medidas adicionales.

Informar de toda la medicación que se está administrando.

No es necesario estar en ayunas, pero tampoco conviene realizar comidas copiosas antes de la realización de la prueba.

Permanecer en reposo 15 minutos antes de la prueba y no realizar ejercicio físico vigoroso al menos una hora antes.

No fumar, en cualquiera de sus modalidades, incluyendo el vapeo, durante las dos horas previas a su realización.

No consumir tóxicos o sustancias psicoactivas desde el día previo, para evitar dificultades en la realización y comprensión de la prueba.

No vestir ropas ajustadas o incómodas que dificulten la movilidad y expansión de tórax y abdomen.

activa. Rutinariamente, para la realización de estas pruebas se utilizan boquillas desechables acopladas a filtros antivíricos y antibacterianos, de un solo uso.

Por último, es importante señalar cuál es la medicación, tanto inhalada como por vía oral, con la que el paciente está siendo tratado. Es muy posible que se indique retirar algunas de ellas en las horas o días previos a la realización de la prueba.

La espirometría es una prueba sencilla, pero requiere toda la colaboración necesaria para que sea verdaderamente útil en el manejo de la enfermedad alérgica. El personal sanitario que realice la prueba indicará al paciente que se siente en posición erguida (figura 3) y le pedirá que se coloque unas pinzas nasales. Tras abrazar correctamente la boquilla del espirómetro con los labios para evitar cualquier fuga de aire, le pedirá que respire relajado como lo hace normalmente hasta registrar un patrón estable y, posteriormente, le indicará lo siguiente:



Figura 3. Posición correcta para la realización de una espirometría

- Llenar el pecho de aire al máximo.
- A continuación, soplar con toda su fuerza y de forma continua hasta sacar todo el aire durante varios segundos, que el equipo detecta al medir un flujo extremadamente bajo (inferior a 25 ml/segundo). Una terminación adecuada generalmente se observa tras 4 a 10 segundos de espiración forzada, si bien, los niños y adolescentes sanos o con problemas leves pueden alcanzarla en 2 o 3 segundos. Por el contrario los ancianos, o los pacientes con enfermedad grave pueden requerir espiraciones forzadas de hasta 15 segundos, para conseguir una maniobra adecuada. No se debe prolongar la espiración forzada más allá de 15 segundos porque existe riesgo de síntope y no aporta demasiada información a la ya obtenida.
- Finalmente, la maniobra se termina tras inhalar, rápidamente de nuevo, hasta llenar completamente el pecho. Esta última inhalación, que es la más demandante, tiene por objeto compararla con la primera maniobra de inhalación, de forma que garantice que esta primera inhalación ha sido máxima, pues esto es un paso necesario para que la exploración sea correcta.

Debe repetirse esta maniobra al menos en tres ocasiones y confirmar que se ha realizado correctamente. Es necesario obtener tres maniobras espirométricas que tengan unos criterios establecidos de calidad, y que al menos dos de ellas presenten valores muy similares, de forma que las diferencias entre ellas en la FVC y el FEV1 sean menores de 100 ml. El personal sanitario se encargará de enseñar cómo realizar adecuadamente esta maniobra mediante un pequeño entrenamiento

previo. En raras ocasiones se precisará más de una sesión de entrenamiento.

Finalmente, cabe señalar que los nuevos software que controlan la exploración disponen de sistemas sofisticados de control de calidad de las maniobras, de forma que facilitan y automatizan la selección de las maniobras adecuadas que garantizan una exploración óptima. Además, disponen de sistemas de incentivación diseñados para niños que facilitan las dos partes cruciales de la maniobra: la obtención de un pico máximo espiratorio rápidamente (figura 4A) y la prolongación de la espiración forzada hasta conseguir una maniobra adecuada (figura 4B).

■ ¿CÓMO INTERPRETA EL MÉDICO LA SPIROMETRÍA?

El sistema informático del espirómetro compara los valores obtenidos con los denominados valores de referencia. Los valores de referencia se calculan a partir de ecuaciones que permiten estimar qué valor le correspondería a un sujeto determinado en función de sus características físicas como la edad la altura el género y el peso. De esta forma se estima cuánto se apartan de lo que se considera normal. Las personas con asma suelen presentar lo que se denomina un patrón ventilatorio obstructivo, en el que la disminución del FEV1 es más marcada que la de la FVC (esta solo se encuentra disminuida en las descompensaciones o en general en casos de asma grave) de forma que el cociente entre ambos FEV1/FVC (índice de Tiffeneau) se encuentra disminuido.

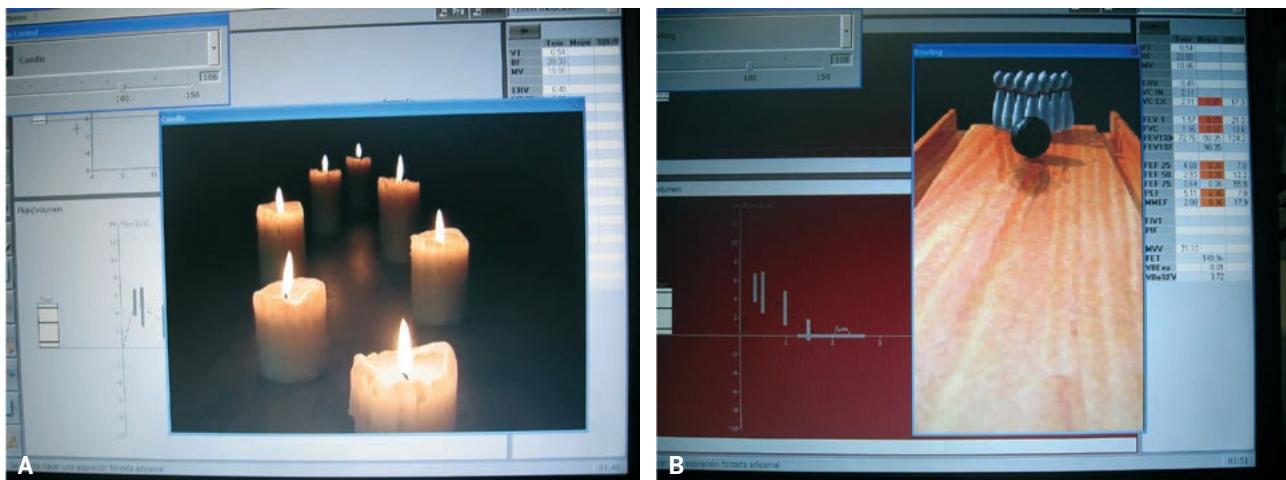


Figura 4. A) Incentivo para mejorar el pico de la espiración forzada. B) Incentivo para mejorar el alargamiento de la espiración

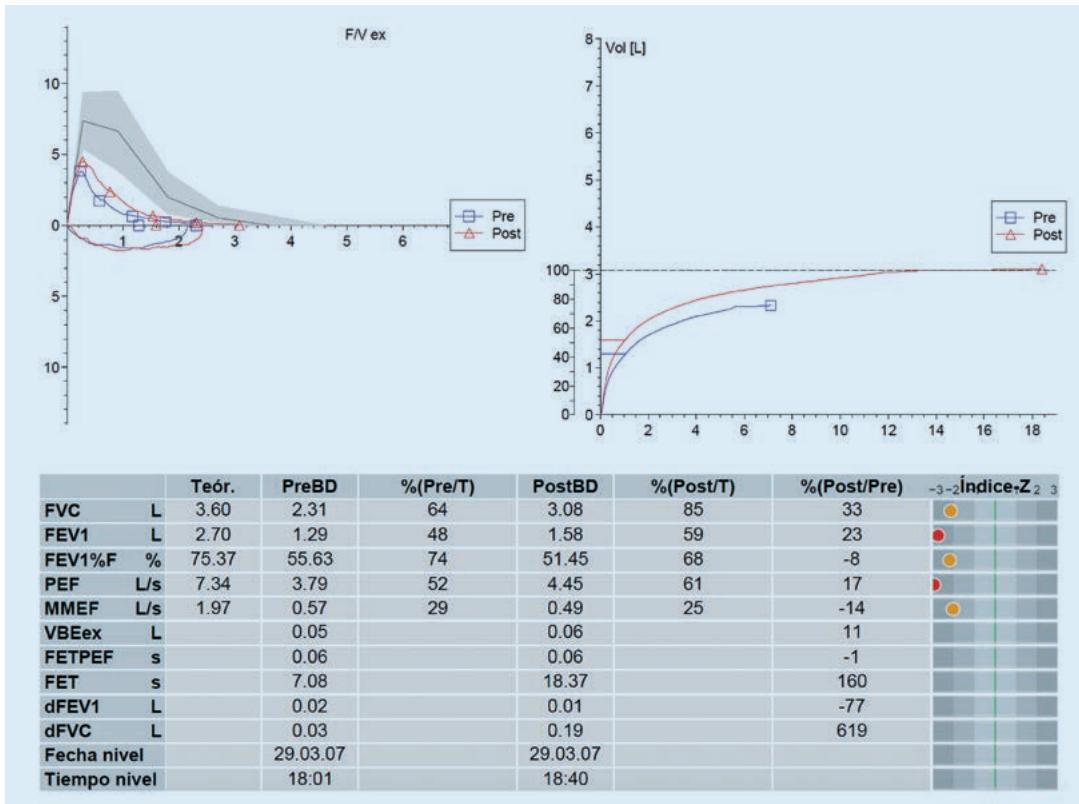


Figura 5. Ejemplo de informe de espirometría de un paciente asmático grave

También se pueden comparar los valores obtenidos con los que el paciente presentaba previamente antes de recibir un tratamiento determinado, o si se dispone de ellos antes del inicio de la enfermedad o del deterioro en la misma.

Para confirmar el diagnóstico de la enfermedad se realiza una espirometría en condiciones basales y posteriormente se administran broncodilatadores. Si

se observa una mejoría igual o superior al 12 % en el valor del FEV1 y/o FVC, este será un dato que apoyará el diagnóstico de asma. Es la denominada respuesta broncodilatadora positiva. En la figura 5 se muestra un informe típico de una espirometría de un paciente asmático, en el que se observa una disminución marcada de todos los parámetros pero muy intensa para el FEV1 (patrón de obstrucción bronquial).

■ EL MÉDICO HA RECOMENDADO REALIZAR MEDICIONES REGULARES DEL FLUJO ESPIRATORIO MÁXIMO (FEM/PEAK FLOW). ¿CÓMO SE UTILIZA ESTE MEDIDOR Y PARA QUÉ VALE?

Los medidores del FEM son unos aparatos de manejo sencillo y fiable, con la ventaja de ser transportables, de forma que se pueden realizar mediciones repetidas a lo largo de todo el día y durante períodos de varias semanas en el domicilio, escuela o lugar de trabajo. La maniobra es similar a la espirometría forzada, si bien no es necesario prolongar en exceso la exhalación. Para que la medición sea fiable la maniobra debe realizarse correctamente. En estas circunstancias hay una relación importante de sus valores con la resistencia al paso del aire por los bronquios.

La determinación del FEM de forma regular durante varios días en nuestra actividad cotidiana resulta útil para:

- Detectar precozmente un empeoramiento y facilitar una intervención temprana en aquellos casos raros en que los pacientes no perciben adecuadamente la intensidad de las manifestaciones de la enfermedad.
- Monitorizar el tratamiento utilizando datos objetivos con el fin de realizar cambios terapéuticos.
- Ayudar a determinar cuándo es urgente solicitar cuidados médicos, de nuevo fundamentalmente en pacientes con dificultades de percepción.
- Identificar agentes específicos, especialmente alérgenos o irritantes ocupacionales o síntomas agudos.

■ ¿ES POSIBLE MEDIR LA OBSTRUCCIÓN DE LOS BRONQUIOS MEDIANTE PRUEBAS CON MANIOBRAS QUE NO REQUIERAN TANTA COLABORACIÓN DEL PACIENTE?

Algunos enfermos por su edad, su patología o su situación de base no pueden realizar las maniobras forzadas. Es posible obtener mediciones de la resistencia al flujo aéreo de sus vías respiratorias mediante la técnica denominada *pletismografía*. Para llevarla a cabo, es necesario respirar a través de una boquilla en una cabina herméticamente cerrada (figura 6) y se fundamentan en la ley de Boyle (cuando se comprime un gas el producto de presión por volumen es siempre constante). Podemos también medir esta resistencia mediante otro sistema que no exige el uso de una cabina cerrado, denominado *oscilometría de impulsos*. Sus mediciones son muy fiables y se basan en ondas de sonido que atraviesan el árbol respiratorio.



Figura 6. Pletismógrafo

En ambos sistemas el paciente solo tiene que respirar normalmente por la boquilla a un ritmo un poco más acelerado de lo habitual. Son de mucha utilidad también cuando tienen que realizarse muchas maniobras repetidas para obtener respuestas en las denominadas pruebas de provocación y en pacientes que, por su edad o por otras circunstancias, no son capaces de realizar maniobras forzadas, o simplemente se encuentran contraindicadas.

■ ¿QUÉ ES UNA PRUEBA DE PROVOCACIÓN BRONQUIAL?

Básicamente es una prueba en la que se mide cómo responden los bronquios a distintos estímulos. La más frecuente es la que utiliza una sustancia denominada *metacolina*, que tiene la propiedad de inducir la contracción del músculo liso bronquial y, por tanto, favorecer que el bronquio se obstruya. Los pacientes asmáticos son mucho más reactivos (sensibles) que las personas sanas a la acción de este fármaco, de manera que al inhalar dosis más bajas del mismo tienen respuestas más intensas. Además, los bronquios sanos tienen una

capacidad de respuesta limitada de forma que, por más metacolina que se les administre, no se estrecharán más. Sin embargo, los pacientes con asma, sobre todo grave, tienen una aparente capacidad ilimitada de respuesta. La metacolina se administra a concentraciones progresivamente más elevadas, mediante un nebulizador acoplado a un equipo dosimétrico, capaz de regular con gran precisión la cantidad de metacolina u otro agente que el paciente inhala (figura 7).

La principal utilidad de esta prueba consiste en descartar el diagnóstico de la enfermedad, pues es excepcional que un paciente que tenga asma activa presente una prueba de metacolina negativa. Tiene interés en los casos en que la espirometría y la prueba de broncodilatación sean normales, lo cual es relativamente frecuente. Ocasionalmente, se puede utilizar también para el seguimiento de la respuesta a un tratamiento o de la influencia que tiene, en la aparición de la enfermedad la exposición a determinados ambientes o agentes inhalados.

En ocasiones, sobre todo en aquellos casos en los que el asma esté desencadenada por agentes presentes en el mundo laboral, es necesario, para confirmar el diagnóstico y definir de forma precisa el agente responsable, exponer de forma controlada al paciente a estos posibles agentes mediante este tipo de pruebas de provocación. Como es fácilmente imaginable, este tipo de provocaciones específicas puede entrañar un riesgo elevado, puesto que, a la postre, se está exponiendo directamente al paciente a un agente al que posiblemente esté sensibilizado. Por ello, este tipo de estudio queda limitado a centros médicos altamente especializados y con amplia experiencia en su realización.

■ ¿QUÉ ES EL ÓXIDO NÍTRICO Y PARA QUÉ SE MIDE?

El óxido nítrico (ON) es un gas que puede ser medido en el aire que exhalamos. Este gas es producido por diversas células, entre las que se encuentran las células que forman la pared de las vías respiratorias (las células epiteliales), y se relaciona con la presencia de inflamación del tipo eosinofílico (cuando están presentes en el pulmón unas células de la sangre llamadas eosinófilos), muy característica del asma bronquial. La medición del óxido nítrico (FeNO) se puede realizar con un equipamiento sencillo (figura 8) y sus resultados son inmediatos. La maniobra de exhalación dura solo 6 segundos y no es forzada, sino a un flujo constante, por lo que tiene una menor capacidad de generar aerosoles y es, por tanto, menos problemática a la hora de transmitir infecciones respi-

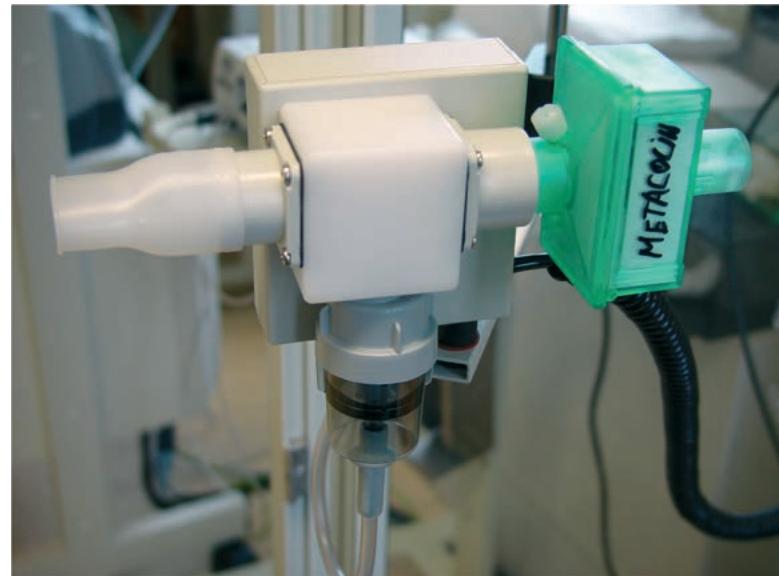


Figura 7. Equipo dosimétrico en el que se aprecia la boquilla por donde el paciente inhala y el filtro en el lado opuesto que evita que pase al ambiente los agentes utilizados en la provocación

ratorias. La exhalación va precedida de una maniobra inspiratoria completa hasta llenar completamente los pulmones. La mayoría de los equipos actuales permite que esta inhalación previa se realice no del equipo sino directamente del ambiente, lo cual es más seguro. En cualquier caso, las boquillas van acopladas a filtros antibacterianos y antivíricos desechables. Los equipos pueden también acoplarse a sistemas informáticos de



Figura 8. Equipo de medición de óxido nítrico

forma inalámbrica, lo que permite poder mantener una distancia de seguridad entre el paciente y el personal sanitario que realiza la exploración. Los requisitos que cabe observar previos a la realización de la prueba son similares a los referidos para la espirometría, y es preferible realizar esa exploración antes que la espirometría.

El óxido nítrico está elevado en personas que sufren procesos de inflamación de las vías respiratorias como es el asma, siendo los valores de estos pacientes más elevados en comparación con los de las personas sanas. La referencia de normalidad se sitúa entre 40 partes por billón de ON (ppb) en adultos y 35 ppb en niños. Es una prueba muy útil para el diagnóstico de la enfermedad.

Los niveles de óxido nítrico son también muy sensibles a los tratamientos del asma como los corticoides inhalados, pudiéndose utilizar esta prueba para guiar las necesidades de tratamiento o para comprobar si el paciente realmente está tomando su medicación.

■ ¿PODEMOS MEDIR ESE SÍNTOMA TAN MOLESTO DE LA RINITIS QUE ES LA CONGESTIÓN NASAL?

Mediante la endoscopia nasal que proporciona una visión directa y nítida de las fosas nasales el médico puede hacerse una idea del grado de la congestión. No obstante existen métodos objetivos que cuantifican el grado de obstrucción nasal. Entre los más habitualmente utilizados y uno de los más exactos para valorar los cambios en función de la respuesta al tratamiento o de la exposición a un alérgeno, es la rinometría acústica. El aparato utilizado a tal efecto genera un sonido audible que se transmite a la fosa nasal del paciente. La

onda sonora choca contra las superficies y estructuras intranasales y es reflejada en forma de un sonido diferente, que es recogido por un micrófono adaptado al rinómetro y enviado a un ordenador para su registro y análisis posterior. Mide, por tanto, la geometría de las fosas nasales: las áreas y los volúmenes de cada fosa nasal gracias a la reflexión de una onda acústica. La prueba no requiere ninguna preparación específica, no es dolorosa ni molesta, ni tampoco precisa una colaboración especial, y se realiza en unos pocos minutos. Solo requiere que el paciente no respire durante unos segundos y mantenga la boca entreeabierta.

■ BIBLIOGRAFÍA

- *BTS Asthma guidelines 2019.* <https://www.brit-thoracic.org.uk/quality-improvement/guidelines/asthma/>. (Fecha de consulta: 14 de septiembre de 2020.)
- *GEMA 5.0. Guía española para el manejo del asma* (2020). <http://www.gemasma.com>. (Fecha de consulta: 20 de junio de 2020.)
- MEDLINE PLUS. Asma. <http://www.nlm.nih.gov/medline-plus/spanish/ency/article/000141.htm>. (Fecha de consulta: 14 de junio de 2020.)
- OLAGUIBEL RIVERA, J. M., y M. J. ÁLVAREZ PUEBLA. «Exploración funcional pulmonar». En I. J. Dávila, I. Jáuregui, J. M. Olaguibel y J. M. Zubeldia, eds. *Tratado de Alergología*. 2.^a ed. Madrid: Ergon, 2015, 191-202.
- OLAGUIBEL RIVERA, J. M., y M. J. ÁLVAREZ PUEBLA. «Pruebas de función pulmonar e hiperrespuesta bronquial». En J. M. Olaguibel, S. Quirce y T. Carrillo, eds. *Asma: clínica y terapéutica*. Barcelona: MRA ediciones, 2004.
- SEAIC. Comité de enfermería. *Protocolos de enfermería*. <https://www.seaic.org/profesionales/blogs/enfermeria-en-alergia/protocolos-de-enfermeria-peak-flow-y-espriometria-forzada.html>.

CAPÍTULO 44

Pruebas de exposición controlada con alimentos y medicamentos

Dr. Antonio Ramírez Jiménez

Médico especialista en Alergología. Unidad de Alergia Alimentaria. Unidad de Gestión Clínica de Alergología del Hospital Universitario Virgen Macarena, Sevilla

Dra. Amparo Conde Alcañiz

Médico especialista en Alergología. Unidad de Alergia a Medicamentos. Unidad de Gestión Clínica de Alergología del Hospital Universitario Virgen Macarena, Sevilla

Dr. Julio Delgado Romero

Médico especialista en Alergología. Unidad de Asma. Unidad de Gestión Clínica de Alergología del Hospital Universitario Virgen Macarena, Sevilla

RESUMEN

- Al contrario que la alergia a inhalantes, el diagnóstico de alergia a alimentos y medicamentos puede necesitar la realización de pruebas de exposición controlada (PEC) con la sustancia implicada cuando la historia clínica, las pruebas cutáneas y/o las pruebas en sangre no son suficientes para poder emitir un diagnóstico definitivo.
- Las PEC consisten en administrar de forma controlada de las sustancias que pueden producir la reacción alérgica.
- El riesgo mayor de las PEC consiste en que el paciente desarrolle otra vez la reacción que tuvo inicialmente. Sin embargo, como se utilizan dosis inicialmente pequeñas, generalmente si la PEC es positiva, la reacción durante la provocación es menor, y se podrá tratar de forma inmediata.
- Las PEC deben ser realizadas en un centro hospitalario por personal sanitario especializado y con amplia experiencia en este tipo de procedimientos.

■ ¿CÓMO SE DIAGNOSTICA UNA ALERGIA A ALIMENTOS O MEDICAMENTOS?

El diagnóstico de una alergia a alimentos o medicamentos se basa inicialmente en la realización de una entrevista clínica con el paciente, que debe ser detallada y exhaustiva, para recabar la mayor información posible sobre la reacción que ha sufrido y orientar adecuadamente el resto de su procedimiento diagnóstico. A continuación, dependiendo de los alimentos o medicamentos implicados, se solicitarán pruebas cutáneas

(prick) y/o en sangre (IgE específica) para demostrar el mecanismo inmunológico de dicha reacción; en determinados casos, será necesaria la realización de pruebas de exposición controlada (PEC).

■ ¿QUÉ SON LAS PEC?

Las pruebas de exposición controlada o de provocación son procedimientos diagnósticos alergológicos que consisten en la administración, de forma controlada, de



La restricción dietética de un alimento y su grupo alimentario obliga a revisar cuidadosamente la composición de los alimentos que el paciente consume (etiquetas de los alimentos procesados, cartas de bares y restaurantes, etc.) para evitar el riesgo de reacciones al ingerirlos.

sustancias que pueden dar lugar a reacciones alérgicas (alérgenos), en nuestro caso alimentos o medicamentos, para conocer si son responsables de los síntomas del paciente o comprobar la tolerancia a los mismos. Son las pruebas que con mayor fiabilidad nos van a indicar si un paciente es alérgico a un determinado alimento o medicamento.

■ ¿POR QUÉ SE REALIZAN LAS PEC A ALIMENTOS O MEDICAMENTOS?

La PEC a un alimento o un medicamento se debe realizar en las ocasiones en las que la historia clínica, las pruebas cutáneas y/o las pruebas en sangre no sean suficientes para establecer un diagnóstico definitivo. El diagnóstico de alergia a algún alimento tiene implicaciones importantes para el paciente derivadas de su evitación. La restricción dietética de un alimento y su grupo alimentario obliga a revisar cuidadosamente la composición de los alimentos que el paciente consume (etiquetas de los alimentos procesados, cartas de bares y restaurantes, etc.) para evitar el riesgo de reacciones al ingerirlos. En muchas ocasiones, el paciente debe llevar consigo, cuando come fuera de casa o está de viaje, dispositivos autoinyectores de adrenalina para tratar una reacción grave. Desde el punto de vista económico también puede encarecer la lista de la compra, ya que los alimentos procesados "libres de alérgenos" tienen

un coste mayor que los elaborados con sus ingredientes habituales. En el plano emocional, algunos pacientes pueden sentir miedo o ansiedad por posibles reacciones y restringir actividades sociales (comidas fuera de casa, excursiones, eventos, viajes, etc.). Todos estos factores inciden directamente en la calidad de vida del paciente y pueden provocar una merma importante de la misma, por lo que es de vital importancia realizar un correcto diagnóstico que le evite al paciente reacciones accidentales y restricciones dietéticas amplias que puedan acarrear incluso deficiencias nutricionales.

Las reacciones adversas a medicamentos (RAM) constituyen un problema de capital importancia en la práctica médica diaria y suponen una considerable demanda de asistencia alergológica. La Organización Mundial de Alergia (WAO, World Allergy Organization) identifica que las RAM afectan a la décima parte de la población mundial y al 20 % de los pacientes hospitalizados. Un diagnóstico correcto permite el empleo del medicamento adecuado, evitando el uso de medicamentos alternativos que pueden ser más perjudiciales, menos eficaces y más caros, lo que obliga a la realización de la PEC con el medicamento implicado.

■ ¿CUÁNDO SE REALIZAN LAS PEC?

Están indicadas en varias situaciones:

- Cuando los datos recogidos en la entrevista clínica no son concluyentes para catalogar dicha reacción alimentaria o RAM como de causa alérgica.
- Cuando existe discordancia entre los síntomas referidos por el paciente tras la ingesta del alimento/medicamento y los resultados de las pruebas diagnósticas en piel y/o sangre con dicho alimento o medicamento.
- Cuando no es posible realizar pruebas en piel y/o sangre por problemas cutáneos del paciente (dermografismo, dermatitis atópica extensa, imposibilidad de suspender el uso de antihistamínicos, etc.), ausencia de fiabilidad de las pruebas en piel (como en la mayoría de las RAM) o ausencia de reactivos comerciales como sucede para determinados alimentos o la gran mayoría de medicamentos.
- Cuando existen varios alimentos y/o medicamentos implicados en la reacción alérgica para identificar el alimento o medicamento responsable.
- Cuando se desea comprobar la tolerancia de alimentos relacionados del mismo grupo alimentario o medicamentos afines estructuralmente.
- Cuando, coincidiendo con la reacción, existe alguna situación que favorece su aparición (cofactor) y

se pretende confirmar la tolerancia del alimento/medicamento sin la presencia de dicho cofactor, por ejemplo, en la anafilaxia por un alimento dependiente de ejercicio.

- Cuando, al inicio de un tratamiento de inmunoterapia oral con alimentos, se quiere confirmar la reactividad clínica (alergia) del paciente y la dosis del alimento que provoca una reacción.

■ ¿CUÁNDO NO SE REALIZAN LAS PEC?

Están contraindicadas en varias situaciones:

- Cuando los síntomas referidos por el paciente son congruentes con una reacción alérgica, se han repetido en varias ocasiones y hay concordancia con las pruebas diagnósticas en piel y/o sangre.
- Cuando los síntomas referidos por el paciente en la reacción son graves y/o generalizados: anafilaxia por alimentos o medicamentos, reacciones cutáneas graves tardías con medicamentos, como el síndrome de Stevens-Johnson o la necrólisis epidérmica tóxica.
- Cuando el paciente está inestable clínicamente, por ejemplo, en los casos de crisis asmáticas o brotes de dermatitis atópica.
- Cuando la paciente está embarazada.
- Cuando el paciente no es capaz de colaborar para la realización de la prueba.
- Cuando el paciente no da su consentimiento para la realización de la prueba.

■ ¿CÓMO SE REALIZAN LAS PEC?

Las PEC consisten en la administración fraccionada y progresiva de la sustancia responsable de la reacción; se empieza por administrar dosis pequeñas, que van incrementándose cada cierto tiempo, generalmente cada 30 minutos (entre 15 y 60 minutos), hasta llegar a una ración completa del alimento o la dosis terapéutica del medicamento, o bien a la aparición de síntomas alérgicos. No se recomienda realizar más de una PEC en el mismo día.

La vía de administración habitual en alimentos y medicamentos es la oral, pero algunos fármacos pueden administrarse por vía inhalatoria, subcutánea, intramuscular o intravenosa.

La forma más común de realización de una provocación es en abierto, que consiste en la administración del alimento o medicamento tal cual, sin ningún tipo de enmascaramiento. En algunos casos, cuando los síntomas referidos por el paciente no son concluyen-

tes, son subjetivos o se quiere evitar la autosugestión, que podría interferir en el desarrollo y resultado de la PEC, se puede administrar un placebo, es decir, una sustancia que no provoca ningún efecto. También se puede administrar el alimento o medicamento de forma enmascarada, lo que se denomina provocación ciega. Existen dos tipos de provocación ciega:

- *Simple ciego*: el paciente desconoce qué alimento o medicamento se le está administrando pero el personal sanitario sí lo conoce.
- *Doble ciego*: el paciente y el personal sanitario que lleva a cabo la provocación desconocen qué alimento o medicamento se le está administrando. Una tercera persona conoce la identidad de las sustancias y las identifica con algún tipo de código. Este tipo de provocaciones generalmente se restringen a ensayos clínicos y no se usan en la práctica clínica habitual.

Durante el desarrollo de la PEC es habitual tomar las constantes (tensión arterial, frecuencia cardíaca, etc.) antes de la administración de cada dosis, así como al inicio y final de la prueba.

Tras completar la administración del alimento o medicamento, el paciente debe permanecer en observación durante un período de entre 1 y 4 horas, que dependerá del tipo de reacción que haya sufrido y/o el mecanismo inmunológico que se sospeche.

Se recomienda que las pruebas de provocación se realicen entre 2-3 semanas tras la última reacción y antes de los 6 meses, para dotar de mayor fiabilidad a sus resultados.

■ ¿TIENEN ALGÚN RIESGO?

Cualquier actuación médica plantea riesgos pero la relación riesgo-beneficio es la premisa fundamental a la hora de plantear una PEC. El riesgo mayor consiste en que se desarrolle de nuevo la reacción que tuvo inicialmente el paciente o incluso que sea más grave. Sin embargo, como se utilizan dosis inicialmente pequeñas, generalmente si la PEC es positiva, la reacción durante la provocación es menor, y se trata de forma inmediata. La mayor parte de las veces los riesgos no se materializan, y la intervención no produce efectos indeseables, aunque a veces no es así. Por eso es importante que la prueba esté bien indicada y que el paciente conozca los riesgos que pueden aparecer con este procedimiento.

A veces, el paciente acude con miedo o ansiedad a la prueba y ello hace que su sugerencia pueda dar lugar a síntomas inespecíficos que no tienen relación con una reacción alérgica. Los más frecuentes son mareos,

sensación de calor, sudor, palpitaciones e incluso desvanecimiento o episodios de erupción en la piel, que desaparecen tras la relajación del paciente y sin necesidad de medicación.

En el caso de producirse una reacción alérgica, los síntomas más comunes que presentan los pacientes son de tipo cutáneo (picor, erupción o ronchas, hinchazón, etc.), que desaparecen tras suspender la prueba y administrar la medicación adecuada. Otros síntomas frecuentes son los digestivos, como náuseas, dolor abdominal, vómitos o diarrea, que igualmente desaparecen tras suspender la prueba y administrar la medicación oportuna. Con menor frecuencia también pueden aparecer síntomas de rinitis (moqueo, estornudos, congestión nasal, picor nasal) o conjuntivitis (picor ocular, lagrimeo, enrojecimiento ocular) y, más excepcionalmente, síntomas graves como asfixia, tos, pitos en el pecho, opresión en el pecho, dificultad para tragar o sensación de ocupación en la garganta, cambio en el tono de voz, taquicardia, mareos, bajada de tensión, convulsiones o complicaciones cardiorrespiratorias graves, que también se controlan con la suspensión de la prueba, la administración de medicación y medidas de reanimación, en casos muy puntuales. En estos casos graves y excepcionales, es probable que el paciente pueda quedar ingresado en un área de observación durante varias horas hasta su estabilización y recuperación completa.

En algunas ocasiones, los pacientes pueden presentar reacciones tardías tras el período de observación en el hospital, que suelen ser, por lo general, leves o moderadas, y de tipo cutáneo o digestivo, debiendo acudir a un centro sanitario para la valoración por un médico, que elaborará un informe de asistencia con los síntomas que ha presentado el paciente y el tratamiento que se le ha administrado.

■ ¿QUIÉN DEBE REALIZAR LA PEC?

Las PEC son procedimientos diagnósticos de riesgo que deben ser realizadas por personal sanitario especializado y con experiencia en este tipo de exploraciones.

Es recomendable que sean llevadas a cabo por un equipo formado por un/a especialista en Alergología y un/a enfermero/a, y que el personal auxiliar de enfermería y celadores estén disponibles. Como cualquier médico, el/la facultativo/a especialista debe estar en posesión del título de Reanimación Cardiopulmonar Avanzada y actualizaciones, siendo recomendable en el caso de atender a población infantil, poseer además el título específico de Reanimación Cardiopulmonar Avanzada Pediátrica.



Hospital de Día para la realización de prueba de exposición a alimentos o medicamentos.

■ ¿DÓNDE DEBE REALIZARSE?

Debido al potencial riesgo de reacciones, las provocaciones con alimentos o medicamentos siempre deben realizarse en un centro hospitalario y nunca en el domicilio del paciente. La ubicación ideal para este tipo de procedimientos es el Hospital de Día de Alergología, que debe ser un lugar amplio, cómodo y luminoso, dotado de sillones reclinables para los pacientes y sillas para acompañantes, área de exploración con camilla, a ser posible con ruedas para una posible evacuación del paciente en caso de reacción, mesa de trabajo para el/la especialista, zona de trabajo para enfermería (preparación de dosis de alimentos o medicamentos, medicación de rescate, etc.) y todo el material y la medicación necesarios que se necesiten durante estos procedimientos. Es recomendable disponer de un carro de parada o acceso rápido al mismo en caso de reacciones graves. Asimismo, para el manejo de estas reacciones se recomienda disponer de acceso a una Unidad de Urgencias o Cuidados Intensivos en un tiempo no superior a 15 minutos.

■ ¿QUÉ REQUISITOS DEBE CUMPLIR EL PACIENTE PARA SU REALIZACIÓN?

En primer lugar, el paciente debe ser informado por su alergólogo de las opciones diagnósticas y terapéu-

ticas posibles y sus alternativas. En caso de solicitarle una PEC, tiene que informarle sobre qué es y cómo se desarrolla una provocación, sus riesgos y posibles resultados, debiéndole entregar el documento de Consentimiento Informado para que el paciente (o sus padres y/o tutores legales) lo lea, lo rellene correctamente y lo aporte antes de la prueba. En cualquier momento el paciente podrá revocar este consentimiento sin que por ello se produzca ningún menoscabo en su asistencia alergológica presente o futura.

En segundo lugar, el paciente debe estar en condiciones clínicas óptimas para la realización del procedimiento, es decir, debe hallarse en un buen estado de salud general y no presentar infección activa, ni crisis de asma o brote de dermatitis atópica. Se deben evitar en las embarazadas. En algunas ocasiones, dadas las circunstancias del paciente y la prioridad del estudio, pueden realizarse PEC en pacientes ingresados con infecciones que requieren determinados antibióticos, provocaciones con ácido acetilsalicílico en pacientes con infarto de miocardio o pruebas con quimioterápicos en pacientes oncológicos.

Antes de la prueba debe suspenderse la administración de ciertos fármacos, por distintos motivos:

- Antihipertensivos, como betabloqueantes o inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA): suspender 48 horas antes porque pueden interferir con el tratamiento administrado en caso de reacción.
- Antidepresivos tricíclicos o inhibidores de la monoamina oxidasa (IMAO): suspender 48 horas antes porque pueden interferir con el tratamiento administrado en caso de reacción.
- Antihistamínicos y corticoides orales o parenterales: suspender 1 semana antes porque pueden interferir en el resultado.
- Antiinflamatorios no esteroideos (AINE): suspender 4 horas antes porque pueden actuar como cofactores y provocar una reacción durante la PEC, generalmente con alimentos.
- Gastroprotectores, como los inhibidores de la bomba de protones (IBP), como el omeprazol: suspender 4 horas antes porque pueden actuar como cofactores y provocar una reacción durante la PEC, generalmente con alimentos.

Por último, para las provocaciones con medicamentos el paciente acudirá desayunado, mientras que para las PEC con alimentos debe acudir en ayunas de al menos 2 horas. Asimismo, el paciente debe acudir tranquilo, relajado y con confianza en el equipo sanitario que se va a encargar de llevar a cabo la prueba.

■ ¿QUÉ PARTICULARIDADES TIENE LA PEC CON ALIMENTOS?

En general, la provocación debe reproducir la ingesta habitual del alimento implicado, por lo que la vía oral es la única vía de administración recomendada para una PEC con alimentos. Las dosis se administran generalmente cada 15-30 minutos y se va duplicando o triplicando la dosis anterior hasta alcanzar una ración completa para su edad. Hasta hace algunos años estas provocaciones se comenzaban por pruebas de contacto cutáneo y/o en mucosa oral, es decir, se le pasaba por la piel o la mucosa oral del paciente cierta cantidad del alimento para ver si el paciente desarrollaba síntomas locales. En caso de aparición de síntomas se suspendía la PEC y se consideraba positiva y, en caso de tolerar dicho contacto, se continuaba con la administración oral del alimento. Actualmente, se sabe que se puede tolerar el alimento por vía digestiva y mantener cierta reactividad tras un contacto cutáneo, ya que la tolerancia digestiva se adquiere antes que la cutánea, por lo que estaríamos catalogando al paciente como alérgico cuando realmente ya tolera dicho alimento sin incidencias por vía oral. Esto ocurre sobre todo con alimentos como la leche o el huevo, en los que la mayoría de los pacientes alérgicos desarrollan con el tiempo una tolerancia espontánea.

■ ¿QUÉ PARTICULARIDADES TIENEN LAS PEC CON LECHE Y HUEVO?

La alergia al huevo y a la leche constituyen la causa más frecuente de alergia alimentaria en la infancia teniendo, en la mayoría de los casos, una evolución hacia la tolerancia espontánea, ya que el 85 % de los pacientes con alergia a la leche la consiguen a la edad de 3 años, mientras que el 65 % de los niños con alergia al huevo, lo hacen a los 6 años. En este período de transición hacia la tolerancia espontánea, el paciente pasa por tres fases: una primera en la que presenta síntomas en relación con la ingesta del alimento y tiene pruebas en piel y/o sangre positivas; una segunda fase en la que ya tolera la ingesta del alimento, pero mantiene aún las pruebas positivas y puede presentar aún reacciones por contacto; y una fase final en la que se consigue la tolerancia definitiva del alimento, tanto oral como de contacto, y se negativizan las pruebas en piel y/o sangre. El objetivo principal del alergólogo es detectar cuándo se encuentra el paciente en esa segunda fase para poder introducir el alimento en la dieta y, así, acelerar la negativización de las pruebas y mejorar la calidad de vida del paciente y su entorno.



La alergia a huevo y a leche constituyen la causa más frecuente de alergia alimentaria en la infancia teniendo, en la mayoría de los casos, una evolución hacia la tolerancia espontánea.

La adquisición de la tolerancia espontánea para el huevo y la leche pasa también por distintas fases en la mayoría de los pacientes: habitualmente, lo primero que consigue tolerar un paciente alérgico al huevo son las trazas y el alimento cocinado a alta temperatura (huevo duro), para a continuación, y siempre que se mantenga una toma regular de dicho alimento, ir tolerando progresivamente el huevo menos cocinado (tortillas, revueltos, huevo frito, huevo pasado por agua) hasta llegar al huevo crudo (mahonesa, merengue, etc.). En el caso de la leche ocurre algo parecido: primero se tolera la leche hervida y posteriormente, sin someterla a altas temperaturas. Esto ocurre porque el calor afecta a algunas proteínas del alimento reduciendo su capacidad para desarrollar una reacción alérgica. En cambio, algunos pacientes son alérgicos a proteínas del alimento que no son sensibles al calor, como el ovomucoide del huevo o la caseína de la leche, y no toleran estos alimentos sometidos a altas temperaturas, por lo que tienen más riesgo de no adquirir la tolerancia espontánea.

■ ¿QUÉ PARTICULARIDADES TIENEN LAS PRUEBAS DE PROVOCACIÓN CON MEDICAMENTOS?

Aunque lo común es que los medicamentos se administrén por vía oral, también pueden administrarse por otra vía distinta, como la subcutánea, intramuscular o incluso intravenosa.

Además, cuando el paciente refiere síntomas respiratorios tras la administración del medicamento (habitualmente analgésicos/antiinflamatorios), el control del paciente puede completarse con la realización de una espirometría inicial y posterior a la administración de cada dosis.

En ocasiones, se prefiere no realizar la provocación con el medicamento implicado en la reacción y, sobre todo, tras reacciones especialmente graves, siendo entonces más práctico efectuar las pruebas de provocación con medicamentos que cubran un espectro terapéutico similar, aunque sean de distinta familia, lo que permitiría realizar correctamente un eventual tratamiento. Esta posibilidad es especialmente útil si se demuestra buena tolerancia a cefalosporinas en pacientes con reacción grave a penicilinas.

■ ¿EN QUÉ CONSISTE EL ENMASCARAMIENTO DE ALIMENTOS?

El enmascaramiento de alimentos se utiliza para reducir la autosugestión del paciente al consumir un alimento que cree que puede provocarle síntomas y conseguir que el paciente no sepa qué alimento está consumiendo. Un enmascaramiento correcto debe lograr que el paciente no reconozca el alimento ni por su color, olor, consistencia ni sabor.

Existen múltiples recetas para enmascarar alimentos y algunos ejemplos pueden ser administrar clara de huevo pasteurizada mezclada con yogur o natillas,

huevo duro en puré de verduras bien tamizado, frutos secos tamizados en mousse de chocolate de soja, mariscos o pescados especiados bien tamizados en la bechamel de croquetas, etc.

Generalmente, las recetas de enmascaramiento debe realizarlas el propio personal sanitario que lleva a cabo la prueba, pero existen algunos centros hospitalarios en los que el servicio de restauración o cocina se encarga de elaborar y proporcionar las dietas de provocation de cada paciente, teniendo en cuenta las alergias e intolerancias individuales. Este hecho aumenta enormemente la calidad asistencial y la seguridad del procedimiento, ya que consigue reducir la autosugestión del paciente al no conocer *a priori* qué alimento va a consumir durante la PEC, facilita el enmascaramiento de los alimentos, evita que el paciente pueda presentar una reacción en su domicilio durante la preparación o cocinado del alimento que se le va a administrar y permite conocer en todo momento la trazabilidad de los alimentos proporcionados.

■ ¿QUÉ SON LOS COFACTORES?

Los cofactores son situaciones que, si están presentes alrededor de la toma de un alimento al que el paciente está sensibilizado, pero que suele tolerar sin problemas, facilitan que el paciente sufra una reacción al disminuir su umbral de tolerancia. Entre ellos se encuentran:

- Ejercicio físico: puede provocar reacciones en un intervalo de 4 horas antes o después de la ingesta del alimento.
- Medicamentos: algunos fármacos como los AINE (ibuprofeno, diclofenaco, etc.) o los IBP (omeprazol, pantoprazol, etc.) pueden provocar reacciones en un intervalo de 4 horas antes o después de la ingesta del alimento. Existen como alternativas seguras el paracetamol como analgésico/antipirético o la ranitidina o famotidina como protectores gástricos.
- Procesos infecciosos/fiebre: pueden provocar reacciones adversas a medicamentos/alimentos mientras dura el proceso, más frecuentemente cuando existe fiebre.
- Estrés: puede hacer que aparezcan o empeoren los síntomas que presenta el paciente.
- Menstruación: algunas pacientes pueden presentar síntomas en los días alrededor de la menstruación con alimentos que durante el resto del ciclo menstrual toleran con normalidad.
- Alcohol: puede provocar reacciones en un intervalo de 4 horas antes o después de la ingesta del alimento.



En ocasiones, la provocation con medicamentos debe realizarse con control espirométrico.

- Otros: algunos pacientes pueden presentar reacciones con relación a cambios de rutina, tumbarse inmediatamente después de la toma del alimento, exposición al calor (baños de agua caliente, saunas, calefactores, tomar el sol), etc.

■ ¿QUÉ PARTICULARIDADES TIENE LA POBLACIÓN PEDIÁTRICA?

La alergia alimentaria es más frecuente en niños que en adultos, y la población pediátrica presenta una serie de particularidades a la hora de llevar a cabo una provocation con alimentos. En general, los niños y niñas acuden con temor a la prueba y hasta la propia toma de constantes les supone a algunos/as un estrés importante. Debido a que la PEC debe realizarse en un ambiente tranquilo y cómodo para el paciente, y a que el estrés puede actuar como cofactor en el desarrollo de la prueba, es posible en algunas ocasiones evitar la toma de constantes antes de cada toma de dosis. La población pediátrica, debido a la dificultad para la comunicación en las edades más tempranas, hace más compleja la valoración de los síntomas alérgicos durante la PEC, pero en cambio algunos pacientes pueden mostrar síntomas precoces que pueden indicarnos que la provocation puede ser positiva, por ejemplo, comenzar con irritabilidad cuando anteriormente estaba tranquilo, el cese de la actividad que estaba realizando (jugar, leer, ver un dispositivo electrónico, etc.) o necesitar la cercanía del progenitor. Se aconseja que los pacientes acudan a la prueba con material de

entretenimiento (juguetes, libros, etc.) para hacer más ameno el tiempo en el que se desarrolla la prueba y el período de observación.

■ ¿CÓMO SE INTERPRETAN LOS RESULTADOS DE UNA PEC?

Los criterios de positividad de una provocación con medicamentos o alimentos son la aparición de síntomas objetivos (ronchas, edema, rojeces, estornudos, moqueo, tos, pitos, vómitos, diarrea, hipotensión, etc.). En el caso de las PEC con alimentos, también se puede considerar una provocación positiva cuando aparece un síntoma subjetivo como es el dolor abdominal, que debe ser intenso, es decir, que afecte al estado general del paciente, y persistente (durar al menos 20 minutos).

El resultado negativo de una PEC no tiene valor pronóstico, es decir, no implica que en el futuro el paciente pueda presentar síntomas en relación con el consumo de dicho alimento o medicamento. Igualmente, y sobre todo en determinadas alergias alimentarias, el resultado positivo de una PEC no implica que en el futuro el paciente pueda superar su alergia y tolerar una nueva provocación sin síntomas.

■ ¿QUÉ DEBE HACER EL PACIENTE TRAS LA PRUEBA?

En general, las reacciones tardías son menos frecuentes y graves que las inmediatas. Sin embargo, si una vez terminado el estudio el paciente presenta algún

síntoma, deberá acudir a un centro sanitario para objetivar su importancia y solicitar un informe escrito de la atención sanitaria recibida, que recogerá las constantes y los datos objetivos (lesiones en la piel, pulso, tensión arterial, etc.) que permitan identificar las características de la reacción. Este informe deberá ser entregado posteriormente al alergólogo responsable del estudio.

■ AGRADECIMIENTOS

A mi maestra, compañera y amiga, Ana María de la Calle Toral.

■ BIBLIOGRAFÍA

- AECOSAN (AGENCIA ESPAÑOLA DE SEGURIDAD ALIMENTARIA Y NUTRICIÓN). http://www.aecosan.msssi.gob.es/AECOSAN/web/seguridad_alimentaria/seccion/alertas_alimentarias.htm. (Fecha de consulta: 24 de julio de 2020.)
- AEPNAA (ASOCIACIÓN ESPAÑOLA DE PERSONAS CON ALERGIA A ALIMENTOS Y LÁTEX). <https://www.aepnna.org/ver-diagnosticas>. (Fecha de consulta: 24 de julio de 2020.)
- SEAIC (SOCIEDAD ESPAÑOLA DE ALERGOLOGÍA E INMUNOLOGÍA CLÍNICA). <https://www.seaic.org/pacientes/documentos-de-interes/declaracion-publica-sobre-alergia-a-alimentos-y-anafilaxia.html>. (Fecha de consulta: 24 de julio de 2020.)
- SEAIC (SOCIEDAD ESPAÑOLA DE ALERGOLOGÍA E INMUNOLOGÍA CLÍNICA). <https://www.seaic.org/pacientes/noticias-para-pacientes/protocolo-de-actuacion-ante-una-reaccion-alergica-en-la-escuela.html>. (Fecha de consulta: 24 de julio de 2020.)

CAPÍTULO 45

Pruebas diagnósticas de valor incierto o no comprobado

Dr. Juan Manuel Igea Aznar

Médico especialista en Alergología. Especialista en la Clínica Alergoasma, Salamanca

RESUMEN

- Las pruebas diagnósticas deben ser válidas, reproducibles y seguras para poder recomendarse como herramientas fiables para la evaluación de las enfermedades.
- En la práctica médica, incluso muchas pruebas sometidas a evaluaciones rigurosas no llegan a cumplir estas condiciones; los profesionales sanitarios y los pacientes deben tener en cuenta estas deficiencias a la hora de interpretar sus resultados. Este conocimiento debe ser especialmente preciso respecto a las pruebas diagnósticas no encuadradas dentro de la llamada medicina científica, y que por tanto permanecen ajenas en muchos casos a las herramientas de evaluación de que esta ciencia dispone.
- Esta prevención se aplica sobre todo a pruebas muy extendidas en la actualidad como la detección de anticuerpos IgG frente a alimentos, las pruebas citotóxicas, la electroacupuntura, la cinesiología aplicada, la prueba de Rinkel, el DRIA, la biorresonancia, el pulso reaginico, el análisis corporal de sustancias químicas y la iridología. Sus resultados deben interpretarse con cautela a la luz de los conocimientos científicos actuales.

Todas las culturas han dispuesto siempre de una oferta de pruebas diagnósticas y tratamientos de las enfermedades que ha ido en paralelo a los considerados oficiales o más fiables en función de criterios muy diversos y cambiantes. El campo de la alergología y la cultura occidental actual no son una excepción. La incidencia importante y creciente de las enfermedades alérgicas y de su gravedad ha ido acompañada no solo de un gran desarrollo médico acorde con los criterios científicos modernos más avanzados sino de una oferta diversa de pruebas basadas en abordajes o conocimientos alternativos que pretenden llenar el vacío amplio que aquel no ha sido capaz de cubrir. Existen aún muchos aspectos de las enfermedades alérgicas más conocidas que siguen sin entenderse bien o que escapan completamente a los tratamientos médicos más avanzados. Pero, además, otras enfermedades nuevas y peor definidas como el síndrome de la fatiga crónica, el síndrome de

la hipersensibilidad química múltiple, algunas migrañas crónicas, ciertas formas de enfermedad inflamatoria intestinal y cuadros reumatólogicos mal definidos tratan continuamente de relacionarse con estados de alergia a diversas sustancias, en especial a los alimentos o a la multitud de elementos químicos que nos rodean.

A ello hay que sumar la confusión que incluso dentro de la medicina científica tradicional generan términos como alergia, hipersensibilidad, intolerancia e idiosincrasia, confusión que se ha trasladado claramente a las calles y que fomentan entre los sufridores de enfermedades alérgicas, o que se consideran como tales, la búsqueda de soluciones diversas.

Hay que reconocer que la alergología ha avanzado enormemente en el conocimiento y tratamiento de las enfermedades alérgicas clásicas y más prevalentes, sobre todo de aquellas en las que se sabe que interviene un tipo de anticuerpo denominado IgE. Pero tam-



La creciente incidencia de las enfermedades alérgicas ha ido acompañada no solo de un gran desarrollo médico, sino de una oferta diversa de pruebas diagnósticas.

bién cabe tener presente que existen otras reacciones alérgicas (o de hipersensibilidad) cuyo conocimiento y tratamiento está menos adelantado. Y ello sin olvidar que la alergología se enfrenta a las enfermedades del sistema inmunitario, un sistema enormemente complejo y en gran medida invisible al ojo humano que está involucrado casi en cualquier enfermedad en que podamos pensar.

En síntesis, la medicina científica actual dista mucho de disponer de un conocimiento completo de los problemas de salud que aquejan al ser humano. Aunque es la forma de entender la salud y la enfermedad que más ha avanzado y que más logros constatables ha aportado para mejorar la calidad de vida del ser humano, existen áreas en las que parece no progresar o hacerlo lentamente. La confusión en torno al tema, su complejidad y la prevalencia importante de las enfermedades alérgicas complican esta situación a los pacientes alérgicos, que comprensiblemente pueden decidir acudir en la búsqueda de «otras pruebas alérgicas» que ayuden a solucionar sus problemas.

A continuación, tras una exposición somera de lo que debe exigirse a una prueba diagnóstica para que pueda considerarse de confianza, siempre en función de los criterios científicos más aceptados, se detalla la relación de pruebas diagnósticas de valor incierto más frecuentes y se evaluará la situación actual desde el punto de vista de la medicina científica, de aquella que tiene como base el experimento basado en parámetros objetivables y el razonamiento deductivo, lo que no significa que goce de una infalibilidad absoluta.

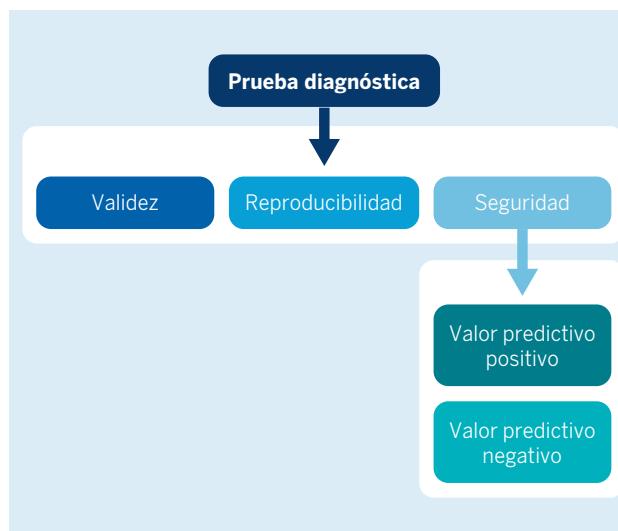


Figura 1. Características que hay que tener en cuenta a la hora de evaluar la fiabilidad de una prueba diagnóstica antes de utilizarla en el estudio habitual de los pacientes

Esperamos con ello ayudar a los pacientes a valorar su posible utilidad.

■ ¿QUÉ ES UNA PRUEBA DIAGNÓSTICA?

Una *prueba diagnóstica* es una técnica que permite al profesional sanitario ayudarle a obtener el diagnóstico de una enfermedad o trastorno mediante la determinación de un valor biológico determinado. La medicina científica exige de las pruebas diagnósticas que cumplan tres características fundamentales (figura 1).

La primera es la *validez*, es decir, que mida realmente lo que se supone que debe determinar. Para comprobarlo, los resultados obtenidos con esta prueba se comparan con los obtenidos con otras pruebas cuya validez ya se haya demostrado. Por ejemplo, si se desea demostrar que una nueva prueba de laboratorio mide la cantidad de un anticuerpo del tipo IgE (el mediador de las reacciones alérgicas) presente en la sangre de un paciente, se deben comparar sus resultados con los obtenidos con otras pruebas de laboratorio cuya fiabilidad se conoce. La segunda es la *reproducibilidad*, es decir, que ofrezca los mismos resultados si se realiza varias veces en circunstancias similares. La tercera es la *seguridad*, entendida aquí como su capacidad para predecir la presencia o ausencia de la enfermedad objeto de estudio. En términos científicos esta seguridad se mide con los términos de valores predictivos positivo y negativo que, de forma ideal, deberían ser del 100 %. Esto querría decir que el 100 % de los pacientes con un

resultado positivo de la prueba tendría la enfermedad y que el 100 % de los pacientes con un resultado negativo no la tendría.

Una prueba diagnóstica de valor incierto es la que no cumple alguno de los tres requisitos mencionados en el apartado anterior. Y en la práctica no resulta fácil determinar si una prueba diagnóstica es sólida. En un estudio publicado en 1995 en la prestigiosa revista médica JAMA por el equipo del Dr. Read se evaluaron pruebas diagnósticas presentadas por más de 100 autores en diversas revistas médicas punteras. Menos de un 10 % de estos autores aportaba pruebas sólidas sobre el valor diagnóstico de sus pruebas, mientras que la mitad de ellos caía en fallos metodológicos importantes.

Todo esto se traduce en que profesionales sanitarios y pacientes deben ser muy cautos a la hora de emplear pruebas cuya validez, reproducibilidad y seguridad no estén completamente demostradas y no dejarse llevar por las técnicas publicitarias engañosas que se utilizan con frecuencia para «demostrar» la fiabilidad de ciertas pruebas diagnósticas sin validar (figura 2).

En esta sección del libro (*¿Cómo se estudian las enfermedades alérgicas?*) se ha podido evaluar el rico y diverso conjunto de pruebas diagnósticas que se utilizan para estudiar las enfermedades alérgicas, pruebas que han demostrado su carácter «diagnóstico» sin fisuras y en las que se podrá confiar. La mayor parte de este capítulo se dedica a exponer algunas pruebas diagnósticas que todavía no gozan de esa cualidad en el campo de la alergología.

■ ¿QUÉ SON LAS PRUEBAS DE DETERMINACIÓN DE ANTICUERPOS IgG FRENTE A ALIMENTOS?

Actualmente se han comercializado numerosas pruebas de laboratorio que miden la presencia en la sangre de anticuerpos de un tipo específico (llamado IgG) frente a baterías de decenas de alimentos como una prueba diagnóstica de intolerancia. Se supone que el hallazgo de concentraciones altas sanguíneas de esos anticuerpos frente a alimentos específicos es la causa de una baja tolerancia frente a su consumo. Los resultados guían el consejo de evitar o reducir el consumo de los alimentos identificados con la esperanza de que el meteorismo, la diarrea o estreñimiento, las náuseas o el dolor abdominal crónicos o recidivantes desaparezcan (figura 3).

La realidad es que se desconoce la relevancia de estos anticuerpos en los problemas digestivos de los pacientes. No se pone en duda la precisión de estas técnicas a la hora de medir los anticuerpos, pero sí de su interpretación. Se sabe que los anticuerpos IgG parti-

Técnicas publicitarias engañosas en medicina



Prueba social: el «todo el mundo lo sabe»

Apelación a la autoridad: persona conocida por el público apoya la validez de la prueba

Ejemplos dramáticos: casos desesperados resueltos a través de la nueva prueba

Uso de términos sensacionalistas y categóricos

Creación de confusión y distracción en torno a otros métodos validados

Figura 2. Técnicas publicitarias usadas con frecuencia para la comercialización de pruebas diagnósticas que todavía no han demostrado su utilidad clínica

pan en la defensa del organismo frente a las infecciones y están implicados en algunas reacciones alérgicas atípicas. Pero estos anticuerpos (en especial los de la subclase IgG₄) son en muchas ocasiones solo un signo de que se ha estado en contacto en algún momento con un alimento u otra sustancia, nada más. La mayor parte de las personas sanas tienen cantidades mayores o menores de anticuerpos IgG frente a múltiples alimentos que alguna vez han comido sin ninguna consecuencia sobre su salud. Muchos y diversos estudios han podido corroborar que la existencia de estos anticuerpos no se relaciona con la existencia o no de problemas alérgicos en niños que lo son al huevo o la leche, por ejemplo. Su existencia tampoco permite distinguir qué niños tienen intolerancia a las proteínas lácteas y cuáles no. Incluso un estudio amplio realizado en más de 600 pacientes demostró que ni siquiera el estudio de otras clases de anticuerpos (IgA e IgM) frente a alimentos contribuyen de ningún modo a aclarar el origen de sus problemas digestivos. Ni siquiera en el grupo concreto de pacientes con el síndrome del colon irritable, muy conocido popularmente y de causa desconocida, parece que las dietas de evitación basadas en los resultados de estas baterías de anticuerpos IgG frente a alimentos hayan servido para mejorar claramente sus síntomas digestivos.

En resumen, no hay pruebas de que la detección de anticuerpos IgG frente a alimentos tenga alguna utilidad clínica clara en ningún grupo de pacientes. Se trata además de pruebas costosas, no financiadas por los siste-

FRUTAS	ESPECIAS	FÉCULAS
Pera	■	Yuca
Piña	■	Sémola de trigo
Melocotón	■	Alubia blanca
Naranja	■	Alforfón
Limón	■	Garbanzo
Uva	■	Maíz
Pomelo	■	Guisante
Dátil	■	Espelta
Melón	■	Quinoa
Plátano	■	Mijo
Aguacate	■	Alubia pinta
Mandarina	■	Cacao
Albaricoque	■	Trigo
Fresa	■	Boniato
Melón	■	Soja
Coco	■	Centeno
Arándano	■	Arroz
Cereza	■	Patata
Higo	■	Avena
Sandía	■	Haba
Kiwi	■	Lenteja
Negativo		■
Positivo (+)		■
Positivo (++)		■

Figura 3. Ejemplo de informe de resultados de las pruebas de detección de anticuerpos IgG frente a alimentos. Se supone que el paciente debe evitar los alimentos que han resultado positivos, y que puede consumir sin problema los negativos

mas nacionales de salud y que inducen al seguimiento de dietas de exclusión de alimentos complicadas, que incluso podrían tener consecuencias nutricionales negativas si no son supervisadas por nutricionistas.

■ ¿QUÉ ES LA PRUEBA DE DETECCIÓN DE INMUNOCOMPLEJOS CON ALIMENTOS?

En un intento de mejorar el rendimiento de las pruebas de detección de anticuerpos IgG en el diagnóstico de la intolerancia a los alimentos se ha creado un análisis de laboratorio reciente que mediante una prueba llamada FICA detecta la presencia en la sangre no solo de anticuerpos IgG específicos frente a diversos alimentos sino además la existencia real en la sangre de tales alimentos o fragmentos de ellos unidos a los anticuerpos. Evalúa alrededor de 100 alimentos. Sin embargo, no está demostrado que la existencia de esos anticuerpos

y de sus correspondientes alimentos en la sangre sea equivalente a que ambos estén unidos y circulen en forma de combinados alimento-anticuerpo. Esta prueba no se ha sometido a estudios rigurosos, por lo que se desconoce su fiabilidad real. Además, otros estudios han encontrado complejos alimento-anticuerpo en personas normales, por lo que no son una indicación de enfermedad. En la actualidad se desaconseja su utilización fuera de estudios de investigación controlados.

■ ¿QUÉ SON LAS PRUEBAS CITOTÓXICAS?

Esta prueba, también llamada prueba leucocitotóxica o de Bryan, tiene un nombre aparentemente «muy científico» que de hecho se usa en el campo de la inmunología con otros fines. Se basa en poner en contacto en el laboratorio células de la sangre del paciente con diversos alimentos y observar si muestran cambios

que induzcan a pensar que se han activado, como el aumento de su número o de su tamaño o la producción de ciertas sustancias inflamatorias o metabólicas. La idea es atractiva y podría en teoría servir para detectar cuadros alérgicos atípicos frente a algunos alimentos. Pero el problema radica en que la interpretación de la prueba depende notablemente de la evaluación subjetiva del analista y, además, varía mucho al realizarla en diferentes momentos en un mismo individuo. Y lo que es más importante, no ha podido constatarse que la supuesta positividad frente a un alimento signifique que el sujeto no tolere después su consumo.

Se han comercializado muchos de estos sistemas, que estudian baterías de entre 100 y 350 alimentos, e incluso algunos colorantes y aditivos. Uno de los más populares es ALCAT (*Antigen Leucocyte Antibody Test*), que mide la activación celular mediante una técnica avanzada de citometría de flujo, y que se publicita como autorizado por la agencia gubernamental americana FDA; esta prueba afirma detectar la causa de muchas de esas enfermedades de origen incierto mencionadas en la introducción e incluso de la obesidad. Desgraciadamente, no cuenta con estudios sólidos publicados en revistas de prestigio que avalen su reproducibilidad ni su fiabilidad.



Aparato para realizar pruebas electrodérmicas.

■ ¿QUÉ ES LA ELECTROACUPUNTURA O PRUEBA ELECTRODÉRMICA?

Esta prueba se basa en la llamada respuesta cutánea galvánica, descubierta a principios del siglo XX, que mide la resistencia de la piel al paso de una corriente eléctrica. En la década de 1950 un acupunturista alemán llamado Reinhard Voll combinó la acupuntura con la respuesta galvánica de la piel de manera que estudiaba la resistencia eléctrica de la piel en los meridianos de la acupuntura. Con ello pretendía detectar desequilibrios energéticos a lo largo de estos meridianos, que son las líneas invisibles de flujo energético de la medicina tradicional china. Esto se aplicó después al estudio de la respuesta alérgica o intolerancia de los pacientes a diferentes sustancias basándose en la teoría no demostrada de que la alergia produce cambios en la resistencia eléctrica de la piel.

La prueba consiste en que el paciente forma parte de un circuito eléctrico de baja intensidad con uno de los electrodos situado en un meridiano de acupuntura; la inclusión en ese circuito de la sustancia a estudiar (alimento o polen) no debe variar la resistencia al paso de la corriente, pero si el galvanómetro señala lo contrario, se determina que el sujeto es «alérgico» a la sustancia.

La prueba es muy popular en el Reino Unido, donde existen más de quinientos dispositivos electrodérmicos diferentes. Lamentablemente, la comparación de varios de estos sistemas con las pruebas cutáneas clásicas, ampliamente validadas por los alergólogos, ha demostrado en diversas ocasiones la total falta de correlación entre ambas, por lo que su uso se desaconseja en la actualidad en este campo.

No obstante, la prueba se ha mostrado prometedora en otros ámbitos médicos, como el diagnóstico de enfermedades digestivas, urológicas e incluso en el asma.

■ ¿QUÉ ES LA CINESIOLOGÍA APLICADA?

La cinesiología aplicada fue ideada por el quiropráctico G. J. Goodheart en 1964 y fue considerada una corriente diferente a la cinesiología. Se basa en la idea de que cualquier alteración orgánica, incluidas las enfermedades alérgicas, se acompaña de debilidad en un grupo muscular específico, lo que se denomina relación viscero-somática, una relación que la medicina científica actual no acepta.

En la prueba de cinesiología aplicada alergológica se expone al paciente a un alérgeno, por ejemplo haciéndole sujetar con una mano un frasco de cristal que contiene un alimento específico, y se mide la pérdida de fuerza que se produce en la otra extremidad superior. No existen estudios publicados en revistas médicas de prestigio que avalen la base científica de esta prueba, y existen al menos dos estudios que hallaron que no había ninguna relación entre los resultados de esta prueba y las pruebas de detección de anticuerpos específicos de la alergia o las pruebas de tolerancia a la lactosa. Tampoco se ha demostrado la reproducibilidad de la prueba en este campo. Por ello, los *National Institutes for Clinical Excellence* ingleses han desaconsejado recientemente el uso de la cinesiología aplicada en el diagnóstico de la alergia.

■ ¿QUÉ ES LA PRUEBA DE RINKEL?

En 1949 el Dr. H. J. Rinkel publicó tres estudios sobre un nuevo método de tratamiento de la rinitis alérgica distinto a las vacunas de la alergia que ya se empleaban ampliamente por aquel entonces. Rinkel inyectaba en la piel dosis crecientes de una sustancia alergénica hasta que encontraba una respuesta positiva (un habón), y eso definía la llamada «dosis provocadora». Después reducía la dosis progresivamente hasta encontrar la dosis que no producía ninguna respuesta, la llamada «dosis neutralizante». A continuación empezaba la administración (habitualmente semanal) de esta dosis durante varios meses para intentar mejorar la enfermedad alérgica del paciente. Esta técnica de Rinkel era una especie de pauta de vacunación antialérgica clásica pero que alcanzaba dosis mucho menores. En un estudio muy bien diseñado realizado en 1981 se comparó esta técnica terapéutica con el placebo, y se demostró que su efecto no era mejor que el de este último.

No obstante esta prueba la han continuado realizando los llamados ecologistas clínicos, una especialidad médica no reconocida en la actualidad, que emplean no solo la vía cutánea de Rinkel sino también la subcutánea y la sublingual y que han ampliado, además, el estudio a los alimentos y a diversas sustancias químicas. De nuevo, diversas investigaciones no han podido demostrar resultados clínicos reproducibles óptimos y, además, han comunicado reacciones adversas en forma de reacciones anafilácticas graves durante el diagnóstico y el tratamiento. La *American Academy of Asthma, Allergy and Immunology* y el *National Center for Health Care Technology* aconsejan evitar la técnica de Rinkel, también llamada prueba de provación-neutralización.

■ ¿QUÉ ES LA PRUEBA DE DRIA?

Esta prueba es una variante de la prueba de provación-neutralización y de la cinesiología aplicada que desarrolló en Italia la *Associazione di Ricerca per le intolleranze alimentari*. El principio en que se basa la prueba es que cuando hay «hipersensibilidad» a un alimento se produce un descenso de la fuerza muscular al consumirlo. Durante la prueba se pide al paciente que realice un esfuerzo controlado con el brazo o la pierna, y mientras mantiene la contracción muscular se le administra por vía sublingual (sin tragárla) una gota del alimento sospechoso. Al cabo de 4 segundos un dinamómetro mide las variaciones en la fuerza muscular. La prueba se realiza con varios alimentos (trigo y cereales, leche y derivados lácteos, alimentos fermentados y ricos en sal, níquel, grasas nitrogenadas y salicilatos naturales). La reducción de la fuerza muscular ($> 10\%$) se considera prueba de una hipersensibilidad al alimento no mediada por anticuerpos IgE (los típicos de la alergia). Después es posible realizar un tratamiento de hiposensibilización a esos alimentos mediante una administración oral controlada. Tales procedimientos carecen en la actualidad de estudios de validación y por lo tanto no se recomiendan.

■ ¿QUÉ ES LA BIORRESONANCIA?

La biorresonancia es una corriente médica alternativa creada en 1977 por F. Morell que entiende la enfermedad como un desequilibrio energético que puede detectarse por la emisión por parte del organismo enfermo de ondas electromagnéticas anómalas. Un aparato de biorresonancia especial puede captar estas ondas electromagnéticas, identificar su patrón alterado y devolverlas al paciente de un modo «normalizado», con lo que se restaura el equilibrio biofísico. El método se aplica en diversos trastornos aparte de las enfermedades alérgicas, como la artrosis, la fibromialgia, las neuralgias, el síndrome de la fatiga crónica e incluso el cáncer. Diversas revisiones del tema no han conseguido demostrar diferencias entre esta modalidad diagnóstica y terapéutica y el efecto placebo.

■ ¿QUÉ ES EL PULSO REAGÍNICO?

Esta prueba diagnóstica fue inventada por un gran alergólogo estadounidense llamado Arthur Fernández Coca que sentó muchos de los principios de la alergología. En su búsqueda de nuevos caminos creyó que la alergia a los alimentos podía tener relación con algunos

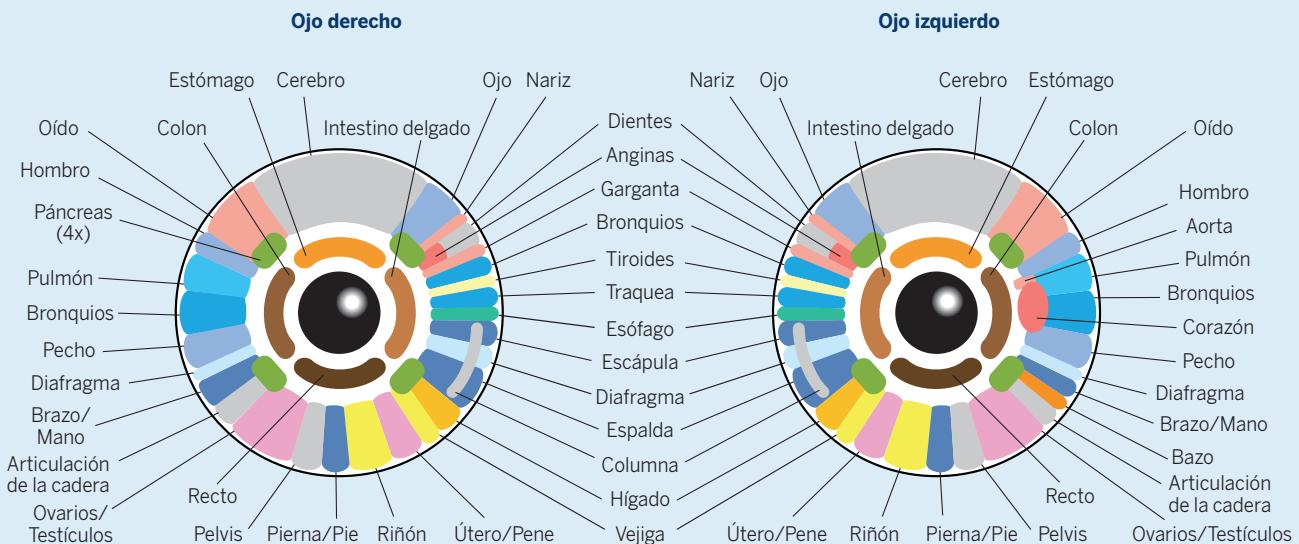


Figura 4. Mapa con las regiones del iris empleado en la iridología para el diagnóstico de las enfermedades

trastornos generales como la cefalea, la obesidad, la epilepsia, la depresión, la esclerosis múltiple y otros muchos. Esta vía de investigación le llevó a observar cambios en la frecuencia del pulso en algunos pacientes que de algún modo presentaban una reacción anómala o idiosincrásica a algunos alimentos. Por ello, diseñó la prueba del pulso (después llamada del pulso reaginico, en honor de la reagina o anticuerpo IgE que media las reacciones alérgicas), que todavía hoy se realiza en algunos lugares. En ella el paciente consume un alimento sospechoso de producir alergia y se mide si la frecuencia del pulso aumenta o disminuye, lo que indicaría que es «alérgico» a esa sustancia. En la actualidad no hay ninguna prueba científica que apoye el valor diagnóstico de las variaciones del pulso que se observan a veces al consumir determinados alimentos.

■ ¿QUÉ ES EL ANÁLISIS CORPORAL DE SUSTANCIAS QUÍMICAS?

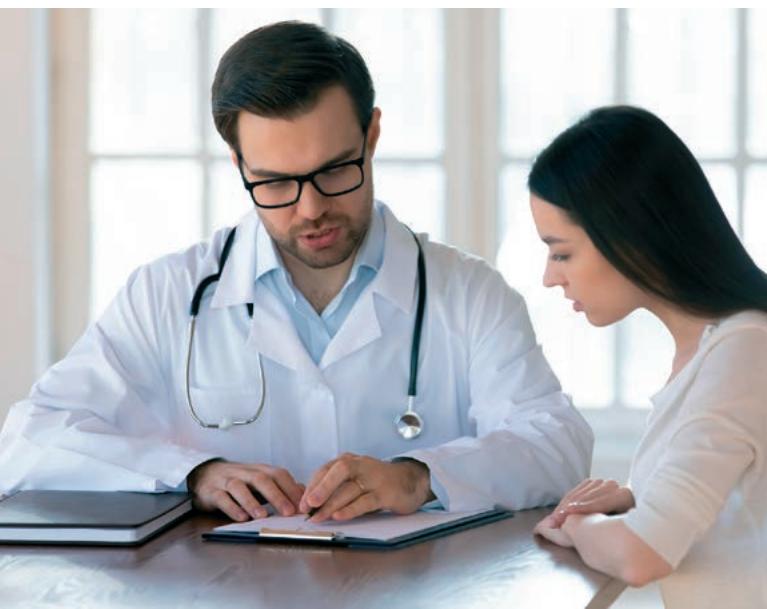
Con los avances tecnológicos en la actualidad es posible medir la presencia de cantidades muy pequeñas de sustancias químicas diversas en el cuerpo humano. En concreto se miden en la sangre, el suero, los glóbulos rojos, la orina, la grasa y el cabello. Suelen determinarse disolventes orgánicos, otros hidrocarburos, pesticidas y metales. Los ecólogos clínicos creen que la acumulación de estas sustancias, tan prevalentes en nuestro medio contaminado moderno, produce problemas alérgicos y

otros trastornos generales que se caracterizan, sobre todo, por síntomas subjetivos y unos pocos signos objetivos. Todo ello suele englobarse bajo el nombre de «sensibilidad a múltiples alimentos y sustancias químicas» o «síndrome de hipersensibilidad química múltiple». No existe en la actualidad ninguna prueba sólida de que este tipo de pacientes sufra algún problema inmunitario ni se han publicado ensayos clínicos bien diseñados sobre este tema controvertido y en continuo desarrollo.

En el ámbito específico de la alergia, varios estudios ingleses han realizado intentos de diagnosticar a sujetos alérgicos basándose en el contenido en metales de muestras de cabello; los resultados han sido inconsistentes e incluso en ocasiones aleatorios, por lo que en la actualidad no se recomienda el análisis corporal de sustancias químicas para el diagnóstico de la alergia.

■ ¿QUÉ ES LA IRIDOGÍA?

La iridología es una técnica de la medicina alternativa que obtiene información sobre la salud de un sujeto examinando los patrones, colores y otras características del iris (figura 4). Utilizan mapas del iris que dividen en regiones que se corresponden con partes específicas del cuerpo. En su aplicación a las enfermedades alérgicas, en concreto al asma, la iridología no ha resultado ser una herramienta útil y no hay estudios publicados sobre su rentabilidad en otras enfermedades alérgicas.



Las mejores pruebas diagnósticas siguen siendo la anamnesis (la información que el paciente o las personas próximas a él proporcionan al profesional sanitario sobre su enfermedad) y la exploración física (el examen que el profesional hace del paciente directamente sin necesidad de dispositivos complicados o laboriosos).

■ ¿CÓMO DEBE ABORDAR EL PACIENTE LA BÚSQUEDA DE UNA SOLUCIÓN A SUS PROBLEMAS ALÉRGICOS?

Dado que existen múltiples pruebas diagnósticas de las enfermedades alérgicas de valor incierto a las que recurren muchos pacientes, cabe preguntarse la razón de que esto ocurra. No hay duda de que la medicina científica tradicional ha tomado en las últimas décadas un camino en exceso deshumanizado y tecnificado que la está alejando de su verdadera esencia de acto de comunicación entre seres humanos destinado al alivio de la enfermedad. En muchos casos incluso se ha roto de hecho esta comunicación entre el médico y el paciente y, además, ocurre que este último reclama cada vez más soluciones rápidas apoyado en una publicidad generalizada y engañosa sobre las infalibles capacidades curativas de la ciencia. Se ha transmitido a la sociedad una idea de omnipotencia de la medicina científica que es irreal. Si bien es cierto que se ha avanzado notablemente en pocos años, el colectivo médico es cada vez más consciente de la complejidad inmensa de la fisiología humana. Y al paciente se le ha transmitido el mensaje de que cuantas más pruebas se le realicen y de mayor coste, mejor medicina se le va a practicar.

Esto ha conducido a la aparición en los últimos años de corrientes humanísticas y reflexivas que intentan

volver a centrar la actividad médica en el ser humano que sufre, en restablecer la comunicación y en utilizar los modernos recursos técnicos de forma sensata reconociendo siempre las limitaciones actuales del conocimiento científico.

Las mejores pruebas diagnósticas siguen siendo la anamnesis, es decir la información que el paciente o las personas próximas a él aportan al profesional sanitario sobre su enfermedad, y la exploración física, el examen que el profesional hace del paciente directamente sin necesidad de dispositivos complicados o laboriosos. Estos dos sencillos procedimientos son siempre la base que guía la secuencia racional de realización de pruebas complementarias analíticas, radiográficas o fisiológicas que permiten establecer el diagnóstico definitivo con un coste humano y económico razonable.

Esto se traduce en que el paciente que sospecha que sufre una enfermedad alérgica debe ponerse siempre en manos de un profesional reconocido que, basándose en esas dos sencillas pruebas, planifique un estudio diagnóstico adecuado para su problema. Tratar de encontrar la solución buscando en Internet, en libros divulgativos o preguntando a personas con problemas aparentemente similares supone malgastar un tiempo precioso y es la mejor forma de retrasar el remedio más eficaz disponible e incluso de sufrir un agravamiento o problemas adicionales.

El paciente no debe acudir directamente a laboratorios (presenciales ni en línea) solicitando por su cuenta pruebas alérgicas sanguíneas, pruebas de intolerancia a alimentos ni cualquier otro test publicitado como novedoso y vanguardista, ni siquiera aunque tenga la certeza de la base científica de esas pruebas diagnósticas. Las pruebas diagnósticas debe solicitarlas el médico en el orden preciso porque solo él entenderá sus ventajas y limitaciones en función de su experiencia y conocimientos. El paciente tampoco deberá ser impaciente y pensar que con una sola visita a un profesional médico debería ser suficiente. En ocasiones hay que estudiar al paciente en varios momentos distintos, analizar su evolución, sus respuestas a los tratamientos propuestos y hacer replanteamientos constantes. El paciente actual pierde con frecuencia la paciencia en busca de una solución rápida y tajante, y no es consciente de la enorme complejidad de la fisiología humana. Es la dinámica imperante en la sociedad actual. Pero en medicina muchos problemas exigen una evaluación larga y continua.

La clave consiste siempre en encontrar el profesional cualificado, porque tan inapropiado puede ser solicitar las pruebas diagnósticas inadecuadas como solicitar las pruebas diagnósticas fiables incorrectas.

BIBLIOGRAFÍA

- AGNIHOTRI, N. T., y P. A. GREEMBERGER. «Unproved and controversial methods and theories in allergy/immunology». *Allergy Asthma Proc*, 40 (2019): 490-493.
- BOCK, S. A., J. BUCKLEY, A. HOLST, y C. D. MAY. «Proper use of skin tests with food extracts in diagnosis of hypersensitivity to food in children». *Clin Allergy*, 7 (1977): 375-383.
- BÜRGIN-WOLFF, A., E. SIGNER, H. M. FRIESS, R. BERGER, A. BIRBAUMER, y M. JUST. «The diagnostic significance of antibodies to various cow's milk proteins (fluorescent immunosorbent test)». *Eur J Pediatr*, 133 (1980): 17-24.
- BURKS, A. W., L. W. WILLIAMS, H. B. CASTEEL, S. C. FIEDOREK, y C. A. CONNAUGHTON. «Antibody response to milk proteins in patients with milk protein intolerance documented by challenge». *J Allergy Clin Immunol*, 85 (1990): 921-927.
- GEREZ, I. F., L. P. C. SJEK, H. H. CHNG, y B. W. LEE. «Diagnostic tests for food allergy». *Singapore Med J*, 51 (2010): 4-9.
- HAMMOND, C., y J. A. LIEBERMAN. «Unproven diagnostic tests for food allergy». *Immunol Allergy Clin North Am*, 38 (2018): 153-163.
- HEFFLER, E., M. LANDI, S. QUADRINO, C. INCORVAIA, S. PIZZIMENTI, S. VERNERO, et al. «Choosing wisely in Allergology: a slow medicine approach to the discipline promoted by the Italian Society of Allergy, Asthma and Clinical Immunology (SIAAIC)». *Clin Mol Allergy*, 13 (2015): 28.
- HIRSCH, S. R., J. KALBFLEISCH, H. T. M. GOLBERT, B. M. JOSEPHSON, R. SCANLON, W. T. KNIKER, et al. «Rinkel injection therapy: a multicenter controlled study». *J Allergy Clin Immunol*, 68 (1981): 133-155.
- KELSO, J. M. «Unproven diagnostic tests for adverse reactions to foods». *J Allergy Clin Immunol Pract*, 6 (2018): 362-365.
- LEWITH, G. T., J. N. KENYON, J. BROOMFIELD, P. PRESCOTT, J. GODDARD, y S. T. HOLGATE. «Is electrodermal testing as effective as skin prick tests for diagnosing allergies? A double blind, randomised block design study». *BMJ*, 322 (2001): 131.
- LLEONART, R., M. BASAGAÑA, J. L. ESEVERRI, V. GÁZQUEZ, M. GUILARTE, O. LUENGO, M. MOLINA, N. RUBIRA, y L. VALDESOIRO. «Técnicas de diagnóstico no validadas en alergia alimentaria: declaración de postura de la Societat Catalana d'Allergia i Immunologia». *Clinica Actividad Dietética*, 2 (2008): 76-80.
- READ, M. C., M. S. LACHS, y A. R. FEINSTEIN. «Use of methodological standards in diagnostic test research: getting better but still not good». *JAMA*, 274 (1995): 645-651.
- SENNA, G., G. PASSALACQUA, C. LOMBARDI, y L. ANTONICELLI. «Position paper: controversial and unproven diagnostic procedures for food allergy». *Eur Ann Allergy Clin Immunol*, 36 (2004): 139-145.
- WÜTHRICH, B. «Unproven techniques in allergy diagnosis». *J Investig Allergol Clin Immunol*, 15 (2005): 86-90.

EL TRATAMIENTO DE LAS ENFERMEDADES ALÉRGICAS

CAPÍTULO 46 Los antihistamínicos

Dr. Ignacio Jáuregui Presa

Médico especialista en Alergología. Médico adjunto del Servicio de Alergia del Hospital Universitario Cruces, Barakaldo, Vizcaya

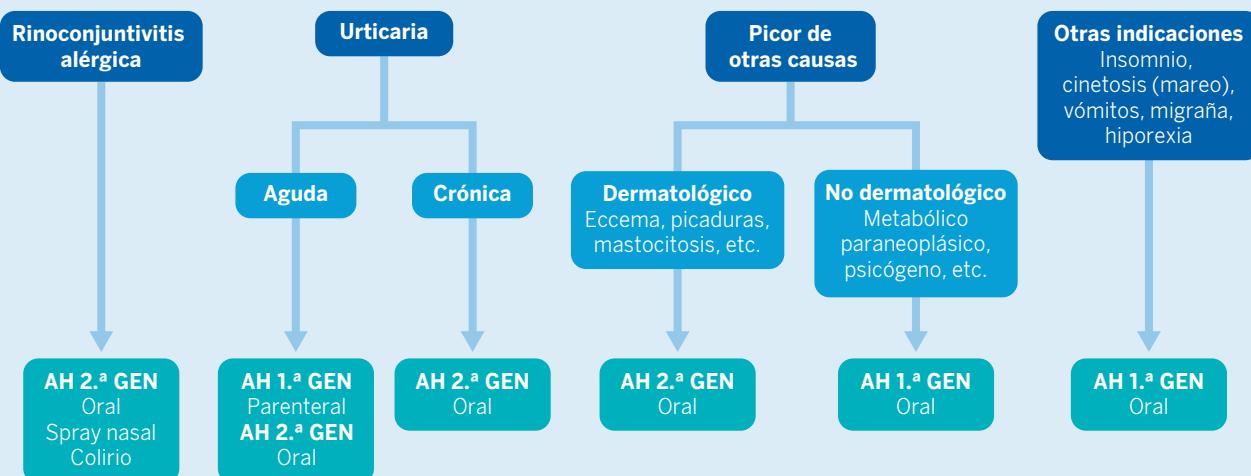
RESUMEN

- Los antihistamínicos son los fármacos más empleados en el tratamiento de las enfermedades alérgicas.
- Actúan inhibiendo los efectos de la histamina a distintos niveles.
- Se emplean en el tratamiento sintomático de enfermedades alérgicas como rinitis y urticarias agudas o crónicas, y en la anafilaxia y otras reacciones alérgicas agudas.
- También se utilizan en el control del picor de origen diverso, en el mareo del movimiento (cinetosis), y en la prevención y tratamiento de náuseas y vértigos, así como en otras indicaciones más discutibles (insomnio, falta de apetito, etc.).
- Los antihistamínicos clásicos o de primera generación causan sedación y diversos efectos anticolinérgicos, en general indeseables (sequedad de boca, visión borrosa, estreñimiento, retención de orina); suelen formar parte de compuestos anticatarrales de venta con y sin receta médica, y la mayoría deben tomarse varias veces al día.
- Los antihistamínicos no sedantes o de segunda generación son más seguros desde el punto de vista del rendimiento laboral y escolar y la conducción de vehículos, presentan menos interacciones medicamentosas que los fármacos clásicos y en su mayoría se toman en una dosis única diaria, más cómoda y más fácil de cumplir.
- Los antihistamínicos pueden emplearse por vía oral, en comprimidos, jarabes y gotas; o por vía tópica, en cremas, colirios y nebulizadores nasales. Algunos antihistamínicos clásicos pueden administrarse además por vía parenteral (intramuscular o intravenosa).
- Al ser un tratamiento sintomático, pueden tomarse a demanda o de forma continua durante largos períodos, según la indicación.
- Los antihistamínicos de segunda generación más empleados se consideran en general seguros en el embarazo y la lactancia.

■ ¿QUÉ SON LOS ANTIHISTAMÍNICOS?

Los antihistamínicos son los medicamentos más empleados en el tratamiento de las enfermedades alérgicas. Se trata de un grupo de fármacos cuya caracterís-

tica común es la de inhibir los efectos de la histamina. La histamina es una sustancia química presente en todos los tejidos del organismo, fabricada y almacenada en células especializadas llamadas mastocitos y en un tipo de glóbulos blancos de la sangre llamados basó-



AH 1.^a GEN: Antihistamíntico clásico o de primera generación

AH 2.^a GEN: Antihistamíntico no sedante o de segunda generación

Figura 1. Indicaciones de tratamiento antihistamínico

filos. Interviene en numerosos procesos fisiológicos, desde las reacciones alérgicas a la secreción ácida del estómago, y a nivel del sistema nervioso central (SNC), determina en gran parte la sensación de hambre y los ritmos sueño-vigilia.

Para ello, la histamina actúa a través de cuatro tipos distintos de receptores, llamados H1, H2, H3 y H4. Los antihistamínicos propiamente dichos son los inhibidores específicos de los receptores H1, y el término *antihistamíntico* se reserva, por consiguiente, para estos fármacos. También existen inhibidores de los receptores H2 (que inhiben la secreción ácida del estómago y se usan para tratar las úlceras, gastritis y las enfermedades por reflujo), y se hallan en fase de desarrollo antihistamínicos H3 (para ciertos trastornos del sistema nervioso) y antihistamínicos H4 (para algunas enfermedades inflamatorias, incluyendo la dermatitis atópica).

■ ¿PARA QUÉ SIRVEN LOS ANTIHISTAMÍNICOS?

Los antihistamínicos se emplean, sobre todo, en el tratamiento sintomático de distintas enfermedades alérgicas, ya que muchos de sus síntomas (picor de ojos, goteo de nariz, picor de piel...) están causados por la acción de la histamina. Además, se han venido usando desde mediados del siglo XX en numerosas

enfermedades y procesos, como: rinitis y conjuntivitis alérgicas y no alérgicas; urticarias agudas y crónicas; control del picor y del rascado de diversas causas dermatológicas (p. ej., picaduras, dermatitis) y no dermatológicas (p. ej., prurito metabólico); tratamiento sintomático de infecciones respiratorias catarrales y de la tos inespecífica; mareo del movimiento (cinetosis), náuseas y vértigos, y para el tratamiento menor del insomnio y de la anorexia (falta de apetito). Además, los antihistamínicos disponibles por vía parenteral (intramuscular o intravenosa) se usan como complemento de la adrenalina y los corticoides en el tratamiento urgente de la *anafilaxia*, o choque alérgico generalizado (figura 1).

■ ¿CUÁNTAS CLASES DE ANTIHISTAMÍNICOS HAY?

Hay casi medio centenar de antihistamínicos comercializados, que comparten una eficacia más o menos similar sobre los síntomas alérgicos. No obstante, se trata de un grupo muy heterogéneo de medicamentos, con farmacología, metabolismo, efectos secundarios y perfil de interacciones distintos. Cada médico prescribirá uno u otro en función del proceso para el que se usen y del tipo de paciente.

Los antihistamínicos suelen clasificarse en seis o más grupos químicos, pero desde el punto de vista clínico, se catalogan en antihistamínicos clásicos o de

Tabla 1. Antihistamínicos clásicos o de primera generación

Grupo químico	Principios activos 1. ^a generación	Marcas comerciales
Alquilaminas	Dexclorfeniramina Dimetindeno	<i>Polaramine</i> <i>Fenistil</i>
Etanolaminas	Clemastina Difenhidramina Dimenhidrinato Doxilamina	<i>Tavegil</i> <i>Benadryl</i> <i>Biodramina</i> <i>Dormidina</i>
Etilendiaminas	Antazolina Pirilamina (Mepiramina) Tripelenamina	<i>Alergoftal</i> (asoc.) <i>Fluidasa</i> (asoc.) <i>Azaron</i>
Fenotiacinas	Alimermazina Prometazina	<i>Variargil</i> <i>Fenergan, Frinova</i>
Piperacinas	Hidroxicina Meclozina	<i>Atarax</i> <i>Chiclida, Navicalm</i>
Piperidinas	Azatadina Ciproheptadina Ketotifeno	<i>Lergocil</i> <i>Periactin</i> <i>Zasten, Zaditen</i>

primera generación, y antihistamínicos no sedantes o de segunda generación.

- Los *antihistamínicos clásicos o de primera generación* se usan en las rinoconjuntivitis alérgicas, las urticarias, el control del picor, la tos catarral, las náuseas, el tratamiento y prevención del mareo del movimiento, el insomnio y otras indicaciones. Son fármacos que penetran bien en el SNC y son poco selectivos en sus acciones. Por todo ello, causan sedación, somnolencia, aumento del apetito y efectos anticolinérgicos (sequedad de boca, visión borrosa, estreñimiento, retención de orina, etc.). Pueden tener consecuencias negativas sobre el rendimiento escolar y laboral, y ser causa indirecta de accidentes domésticos y de tráfico. Por otra parte, sus efectos anticolinérgicos también se utilizan con fines terapéuticos, como su capacidad para inhibir el vómito y el mareo, o de secar las mucosas para aliviar el goteo nasal. Los antihistamínicos clásicos se transforman rápidamente en el hígado en derivados (o metabolitos) inactivos, por lo que es necesario tomarlos tres o cuatro veces al día. Algunos de ellos pueden usarse también por vía intramuscular o intravenosa, en la urticaria y otras reacciones alérgicas agudas.
- Los *antihistamínicos no sedantes o de segunda generación* son, en su mayor parte, derivados o análogos de los clásicos, pero con una acción más selectiva y menor distribución en el SNC, por lo que resultan menos nocivos sobre el rendimiento laboral y escolar, la conducción de vehículos, el manejo de maquinaria y otras actividades diarias que dependen del grado

de alerta. Presentan menos interacciones medicamentosas que los fármacos clásicos y casi todos permiten su administración en una dosis única diaria (lo que mejora el cumplimiento). Los antihistamínicos no sedantes son los fármacos de primera elección en la rinoconjuntivitis alérgica y en la urticaria aguda y crónica. Sin embargo, no sirven para tratar ni prevenir las náuseas ni el mareo de movimiento. Se presentan en comprimidos, gotas o jarabes, en aerosoles nasales y en colirio, y de momento carecen de presentaciones inyectables, aunque es probable que las haya en un futuro próximo.

■ ¿CUÁLES SON LOS ANTIHISTAMÍNICOS MÁS USADOS?

Los *antihistamínicos clásicos* más usados son (tabla 1):

- La hidroxicina, empleada como antihistamínico y como tranquilizante.
- La clorfeniramina y su análogo la dexclorfeniramina, disponible por vía oral, tópica e inyectable.
- La difenhidramina, empleada tanto como inductor del sueño como antihistamínico, y disponible en muchos países por vía oral e inyectable; y su derivado el dimenhidrinato, usado en el mareo de movimiento.
- La prometazina, empleada además para prevenir y tratar náuseas y mareos, y disponible también por vía oral e intravenosa.

Tabla 2. Antihistamínicos no sedantes o de segunda generación

Grupo químico	Principios activos 2. ^a generación	Marcas comerciales internacionales
Alquilaminas	Acrivastina	Semprex
Etanolaminas	Bepotastina	Traler (colirio)
Fenotiacinas	Mequitazina	Mircol
Piperacinas	Cetirizina Levocetirizina Oxatomida	Zyrtec Xazal Cobiona
Piperidinas	Alcaftadina Bilastina Desloratadina Ebastina Epinastina Fexofenadina Levocabastina Loratadina Mizolastina Olopatadina Rupatadina	Lastacift (colirio) Bilaxten, Ibis Aerius Ebastel Relestat (colirio) Telfast, Allegra Reactine (colirio, espray nasal) Clarytine Mizolen Olopatanol (colirio) Rupafin
Otros	Azelastina	Afluon (colirio, espray nasal)

- La azatadina y su derivado la ciproheptadina, el antihistamínico más utilizado en años pasados como estimulante del apetito.
- El ketotifeno, más empleado en la infancia, y disponible por vía oral y en colirio.

Hay muchos más antihistamínicos de primera generación, la mayoría formando parte de compuestos anticatarrales de venta libre. Por su parte, la doxepina, un antidepresivo con potente acción antihistamínica y sedante, se emplea todavía para algunas indicaciones de los antihistamínicos clásicos.

Los *antihistamínicos de segunda generación* disponibles por vía oral son, en orden alfabético: bilastina, cetirizina, desloratadina, ebastina, fexofenadina, levocetirizina, loratadina, mequitazina, mizolastina y rupatadina. En algunos países se utilizan también la acrivastina oral y la epinastina (por vía oral o en colirio). Además, existen varios comercializados solo por vía tópica, en colirios y/o esprays nasales, como alcaftadina, azelastina, bepotastina, emedastina, levocabastina u olopatadina (tabla 2).

■ ¿CÓMO SE EMPLEAN?

Los antihistamínicos se pueden administrar por vía oral (en comprimidos, jarabes o gotas), injectable (intramuscular o intravenosa), o tópica (en crema, en colirio, en espray nasal o en gotas óticas). La vía y las dosis dependerán del paciente y de la enfermedad que

se esté tratando, y será el médico responsable quien las indique.

■ ¿CÓMO ACTÚAN LOS ANTIHISTAMÍNICOS?

Los antihistamínicos se unen a los receptores H1 de la histamina, pero sin activarlos, solo manteniéndolos en su forma inactiva durante horas. Con ello se logra que la histamina no llegue a producir sus efectos sobre la piel (picor, habones o ronchas, etc.), ni en la mucosa respiratoria (lagrimeo, picor nasal y ocular, estornudos, destilación, etc.). Además, algunos antihistamínicos presentan también propiedades antiinflamatorias, inhibiendo la propia liberación de histamina por los mastocitos y frenan, hasta cierto punto, el desarrollo de las reacciones alérgicas. Esto solo ocurre a altas concentraciones, que no es posible alcanzar a las dosis orales, aunque sí con la aplicación directa en la conjuntiva ocular; así, la mayoría de los antihistamínicos en colirio funcionan también como “estabilizadores de mastocitos”, o sea, como antiinflamatorios locales.

■ ¿HAY QUE TOMARLOS TODOS LOS DÍAS O SOLO CUANDO APARECEN LOS SÍNTOMAS?

Los antihistamínicos son un tratamiento sintomático; es decir, contrarrestan los síntomas de las enfermedades alérgicas, pero no se considera que “curen” la enfer-

medad. Por ello, parece lógico tomarlos "a demanda" en función de los síntomas alérgicos. Sin embargo, muchas enfermedades alérgicas, como la rinitis alérgica o la urticaria, pueden ser muy persistentes en el tiempo y beneficiarse del tratamiento continuo durante varios meses; además, las propiedades antiinflamatorias de los antihistamínicos pueden contribuir a la prevención de nuevos síntomas. Por todo ello, la decisión de indicar un tratamiento continuo o a demanda con antihistamínicos dependerá siempre del médico que lo prescriba, en función de cada paciente.

Elegir antihistamínicos de dosis única diaria aumenta el cumplimiento cuando es necesario un tratamiento continuo.

En cualquier caso, es importante suspender la toma de antihistamínicos varios días antes de someterse a pruebas cutáneas de alergia, ya que, por su propio efecto, invalidan los resultados.

■ ¿QUÉ ANTIHISTAMÍNICOS SON LOS MÁS ADECUADOS EN LA RINOCONJUNTIVITIS ALÉRGICA?

Los antihistamínicos de segunda generación son el tratamiento de elección en las rinitis y rinoconjuntivitis alérgicas. Se pueden administrar por vía oral (en comprimidos, jarabes o gotas), o tópica (en colirio o en spray nasal). La vía y dosis dependerán de cada persona y de su médico.

- Uso tópico: en la conjuntivitis alérgica, los colirios antihistamínicos tienen un rápido inicio de acción, de 3 a 15 minutos, y la ventaja ya comentada de un cierto efecto antiinflamatorio local. En la rinitis alérgica, los antihistamínicos en spray nasal tienen un comienzo de acción más rápido que los orales y pueden ser igual de eficaces, aunque algunos tienen un sabor amargo.
- Uso sistémico: los antihistamínicos de segunda generación por vía oral alivian el picor nasal y ocular, el lagrimeo, los estornudos y el goteo nasal, aunque son menos eficaces sobre la congestión. Por ello, se usan también en combinaciones fijas con descongestivos (pseudoefedrina), o en asociación con corticoides en spray nasal.

■ ¿QUÉ ANTIHISTAMÍNICOS SON LOS MÁS ADECUADOS EN LA URTICARIA?

La histamina es la sustancia clave en la génesis del picor y las ronchas (habones) que ocurren en la urti-



Los antihistamínicos de segunda generación son el tratamiento de elección en las rinitis y rinoconjuntivitis alérgicas.

caria, tanto aguda como crónica. Los antihistamínicos mejoran el picor y disminuyen el número, tamaño y duración de los habones.

- En la *urticaria aguda* (la que dura desde unas horas a unas pocas semanas) se emplean antihistamínicos no sedantes a dosis convencionales, pero también de primera generación (dexclorfeniramina, difenhidramina y otros), por ser los únicos con presentaciones inyectables.
- En la *urticaria crónica* (la que dura más de 6 semanas), el tratamiento de primera línea son los antihistamínicos no sedantes, inicialmente a dosis convencionales. En casos más rebeldes, es posible que el médico responsable decida utilizar temporalmente los antihistamínicos a dosis más altas (hasta 4 veces más altas) de las contempladas en el prospecto o ficha técnica, de acuerdo con las guías internacionales de tratamiento.

■ ¿QUÉ ANTIHISTAMÍNICOS SON LOS MÁS CONVENIENTES EN OTRAS INDICACIONES?

- *Picaduras de insectos.* Los antihistamínicos no sedantes pueden controlar el picor y la hinchazón inmediatos en las picaduras no complicadas de mosquitos y algunos otros insectos. Tradicionalmente se emplean antihistamínicos clásicos por vía tópica (en cremas o en barra) como la clorfeniramina o el



Los antihistamínicos mejoran el picor y disminuyen el número, tamaño y duración de las ronchas (habones) que ocurren en la urticaria, tanto aguda como crónica.

- dimetindeno, actualmente no recomendados por la posibilidad de provocar reacciones alérgicas.
- **Dermatitis atópica.** El picor en el eccema atópico está mediado no solo por histamina (a través de los receptores H1 y H4), sino por otras muchas sustancias. Los antihistamínicos H1, pues, no son efectivos en esta enfermedad. Sin embargo, en un intento de interrumpir el círculo vicioso picor-rascado, se suelen emplear antihistamínicos sedantes por la noche. Por otra parte, el uso continuado de cetirizina en niños pequeños con dermatitis atópica ha demostrado retrasar la aparición de asma en edades posteriores.
 - **Náuseas y mareo.** Varios antihistamínicos de primera generación (dimenhidrinato, cinarizina, meclozina, prometazina, etc.) resultan eficaces en el tratamiento y prevención del mareo del movimiento, náuseas y vértigos, por su efecto antihistamínico sobre el SNC y por su efecto anticolinérgico. Los antihistamínicos de segunda generación no sirven para tratar o prevenir las náuseas ni el mareo.

Los antihistamínicos clásicos, además, se emplean tradicionalmente en otros muchos procesos, a pesar de la falta de evidencia sobre su efectividad:



Los antihistamínicos no sedantes pueden controlar el picor y la hinchazón inmediatos en las picaduras no complicadas de mosquitos y algunos otros insectos.

- Control del picor intratable de causas no dermatológicas, como el prurito metabólico asociado a enfermedades crónicas de la sangre, del hígado o el riñón.
- Tratamiento sintomático de infecciones respiratorias (rinitis catarral, otitis media, sinusitis) y de la tos inespecífica aguda o crónica.
- Tratamiento inicial del insomnio
- Falta de apetito de origen diverso.

■ ¿POR QUÉ DAN SUEÑO LOS ANTIHISTAMÍNICOS?

Una de las funciones importantes de la histamina es mantener despiertas a las personas. Los receptores H1 de la histamina se hallan en muchas partes del cuerpo, pero un 40 % del total se encuentra en un área del SNC llamada hipotálamo, que regula muchas funciones del organismo, entre otras, los ritmos de sueño y vigilia. Al inhibir la histamina, todos los antihistamínicos tienen un efecto sedante más o menos potente, dependiendo de cada fármaco y de cada persona. Este efecto sedante es mucho más propio de los antihistamínicos clásicos y, por ello, estos son el ingrediente activo de algunos

fármacos contra el insomnio, aunque en realidad producen un sueño fraccionado, con somnolencia diurna y desarrollo precoz de insomnio de rebote.

Los antihistamínicos de segunda generación producen mucho menos sueño que los clásicos, ya que tienen más dificultad para penetrar en el SNC. Sin embargo, existen amplias diferencias entre ellos. De cualquier forma, la somnolencia y otros efectos secundarios de los antihistamínicos tienden a mejorar en los primeros días al continuar el tratamiento.

■ ¿ENGORDAN LOS ANTIHISTAMÍNICOS?

Otra de las acciones de la histamina en el sistema nervioso es el mantenimiento de la sensación de saciedad. Los antihistamínicos pueden estimular el apetito a través de su acción sobre los receptores H1 en el SNC, y también a través de la inhibición de otros receptores, como los de la hormona serotonina. De nuevo, este efecto es más frecuente en los antihistamínicos clásicos y, por ello, la ciproheptadina o el pizotifeno (que inhiben a la vez a la histamina y la serotonina) han sido el ingrediente principal de muchos compuestos utilizados como estimulantes del apetito o en casos de anorexia de etiología diversa.

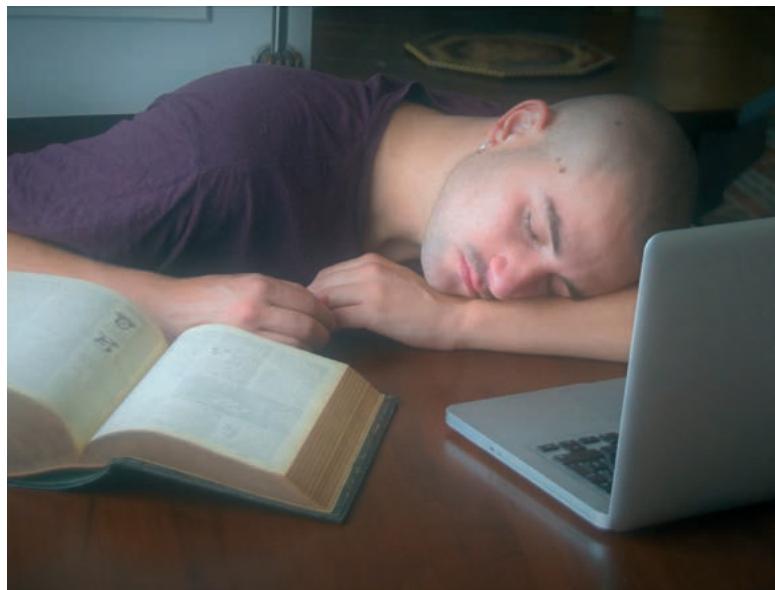
Los antihistamínicos de segunda generación, al tener mayor dificultad para penetrar en el SNC, también causan menos aumento del apetito que los clásicos.

■ ¿PUEDEN DAR PROBLEMAS CARDÍACOS?

A finales del siglo XX se detectó en algunos pacientes tratados con los antihistamínicos astemizol y terfenadina (ya retirados del mercado) la aparición de arritmias cardíacas graves en ciertas situaciones poco frecuentes. Este problema no se ha detectado posteriormente con otros antihistamínicos. Sin embargo, es importante que las personas con arritmias u otras cardiopatías, o en tratamiento con ciertos fármacos que afectan el trazado del electrocardiograma (ECG), consulten con su médico antes de tomar antihistamínicos (tabla 3).

■ ¿TIENEN INTERACCIONES CON OTROS MEDICAMENTOS?

Casi todos los antihistamínicos pueden tener interacciones en mayor o menor grado con otros fármacos que precisen las mismas vías metabólicas, pero sin consecuencias importantes en la práctica. Estos fármacos son, por ejemplo:



Los antihistamínicos clásicos son el ingrediente activo de algunos fármacos contra el insomnio, aunque en realidad producen un sueño fraccionado, con somnolencia diurna y desarrollo precoz de insomnio de rebote.

- Antibióticos del grupo macrólido: eritromicina, claritromicina, azitromicina.
- Antifúngicos (fármacos usados en las infecciones por hongos).
- Antihistamínicos H2 (para el estómago): cimetidina, ranitidina, famotidina.
- Antidepresivos: fluoxetina, paroxetina y otros.
- Antirretrovirales (fármacos empleados en el SIDA).

Además, algunos antihistamínicos pueden interactuar con fármacos que afectan el trazado del electrocardiograma (ECG), incluyendo:

- Medicamentos antiarrítmicos.
- Antiparasitarios y antipalúdicos, como la cloroquina e hidroxicloroquina (de amplio empleo en el mundo durante la pandemia por coronavirus de 2020).
- Antieméticos (inhibidores del vómito).
- Neurolépticos y psicótropos.
- Antibióticos del grupo quinolona (moxifloxacino y similares).

Todos los antihistamínicos potencian, en mayor o menor grado, los efectos sedantes del alcohol, los tranquilizantes y los hipnóticos (fármacos contra el insomnio). Algunos antihistamínicos interactúan además con determinados alimentos, y conviene evitar su administración simultánea con comidas muy grasas o zumos de frutas.

Tabla 3. Efectos adversos de los antihistamínicos

	Antihistamínicos clásicos (1. ^a generación)	Antihistamínicos 2. ^a generación
Efectos adversos sobre el sistema nervioso central (SNC)	<ul style="list-style-type: none"> Somnolencia, lasitud, mareo, incoordinación Estimulación paradójica: insomnio, nerviosismo, euforia, irritabilidad, temblor Síntomas extrapiramidales (movimientos incoordinados) Aumento de apetito 	<ul style="list-style-type: none"> Dosis convencionales: <ul style="list-style-type: none"> No significativos Dosis altas: <ul style="list-style-type: none"> Somnolencia, lasitud Aumento de apetito
Efectos anticolinérgicos	 <ul style="list-style-type: none"> Sequedad de mucosas Visión borrosa por dilatación de pupilas Estreñimiento Retención urinaria Disfunción eréctil 	<ul style="list-style-type: none"> No significativos
Efectos cardiovasculares	 <ul style="list-style-type: none"> Ritmo cardíaco lento (bradicardia) o rápido (taquicardia) Alteraciones ECG Arritmias por sobredosis o interacciones 	<ul style="list-style-type: none"> Alteraciones ECG Arritmias como efecto de interacciones medicamentosas
Reacciones de hipersensibilidad (alérgicas)	 <ul style="list-style-type: none"> Eccemas de contacto Reacciones fototóxicas y fotoalérgicas 	<ul style="list-style-type: none"> Urticaria paradójica por activación receptor H1 Anafilaxia

■ ¿PUEDEN TOMARSE A CUALQUIER EDAD?

- Niños.** Cuando sea posible, es preferible evitar estos fármacos en niños menores de 6 meses, por la posibilidad de sobredosis y efectos adversos graves. Los antihistamínicos de primera generación, por su potencial sedante, contribuyen a la somnolencia diurna y al deterioro del rendimiento escolar y en el deporte, por lo que tienden a usarse cada vez menos en la infancia; aunque según la enfermedad a tratar, se siguen empleando algunos de forma preferente, como la hidroxicina, la dexclorfeniramina o el ketotifeno. Entre los de segunda generación, la cetirizina es la más usada a partir de los 6 meses. La fexofenadina también está aprobada en los EE. UU. a partir de los 6 meses de edad, pero en Europa no está autorizada en niños menores de 12 años, al igual que la mizolastina. La desloratadina puede usarse a partir del año de edad; la bilastina a partir de los 6 años; ebastina, loratadina, mequitazina y rupatadina están disponibles para niños de 2 a 12 años (tabla 4).
- Personas mayores de 65 años.** Es especialmente importante evitar los antihistamínicos de primera

Tabla 4. Antihistamínicos en pediatría

Medicación	Edad mínima (Según ficha técnica)
Antihistamínicos clásicos	6 meses
Antihistamínicos 2.^a generación	
<ul style="list-style-type: none"> Cetirizina Fexofenadina (EE. UU.) 	6 meses
<ul style="list-style-type: none"> Desloratadina Ebastina Levocetirizina Loratadina Mequitazina Rupatadina 	1 año
<ul style="list-style-type: none"> Bilastina Fexofenadina (Europa) Mizolastina 	2 años
<ul style="list-style-type: none"> Bilastina Fexofenadina (Europa) Mizolastina 	6 años
<ul style="list-style-type: none"> Olopatadina (colirio) Azelastina (colirio, espray nasal) Levocabastina (colirio, espray nasal) 	12 años
<ul style="list-style-type: none"> Olopatadina (colirio) Azelastina (colirio, espray nasal) Levocabastina (colirio, espray nasal) 	3 años
<ul style="list-style-type: none"> Olopatadina (colirio) Azelastina (colirio, espray nasal) Levocabastina (colirio, espray nasal) 	4 años



Figura 2. Usos en poblaciones vulnerables

generación, por sus efectos sobre el SNC, incluyendo la somnolencia diurna que puede provocar accidentes domésticos y de tráfico, y por los llamados efectos anticolinérgicos, que pueden ser causa de retenciones de orina, estreñimiento, visión borrosa por dificultades en la acomodación (enfoque de los objetos), aumento de la tensión ocular (glaucoma), etc. Además, la posibilidad de interacciones aumenta lógicamente con la edad, ya que se suelen tomar más medicamentos.

■ ¿PUEDEN TOMARSE ANTIHISTAMÍNICOS DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA?

En general, es aconsejable evitar durante la gestación cualquier tipo de medicación que no sea imprescindible; el primer trimestre es especialmente importante, sobre todo hasta la octava semana de gestación. Sin embargo, antihistamínicos de primera generación con efecto antiemético (como el dimenhidrato o la meclozina) se han utilizado tradicionalmente para contrarrestar las náuseas y los vómitos del embarazo, y muchos otros antihistamínicos clásicos se encuentran en productos anticatarrales de venta sin receta.

Los datos epidemiológicos no sugieren un aumento de riesgo fetal o de malformaciones asociado al uso de estos antihistamínicos clásicos. Merece una excepción la *hidroxicina*, que está expresamente contraindicada durante el embarazo, ya que cruza la placenta con facilidad, alcanzando concentraciones mayores en el feto que en la madre, y se ha relacionado con toxicidad fetal.

Los antihistamínicos de segunda generación se encuentran en su mayor parte dentro de las categorías de riesgo bajo durante la gestación, de acuerdo con la documentación existente y la relación riesgo-beneficio conocida. En resumen, los datos existentes sugieren que no hay un aumento significativo del riesgo fetal tampoco con los antihistamínicos de segunda generación más usados.

Los estudios existentes de excreción en la leche materna sugieren que el lactante recibiría en torno al 0,1 % de la dosis administrada a la madre. A pesar de ello, los lactantes cuyas madres han sido tratadas con antihistamínicos clásicos pueden llegar a presentar irritabilidad o somnolencia. Sin embargo, las mujeres que dan de lactar pueden aliviar sus síntomas de alergia con los antihistamínicos de 2.ª generación más usados, sin riesgo evidente de efectos adversos significativos sobre los lactantes (figura 2).

■ ¿PUEDEN PRODUCIR ALERGIA LOS PROPIOS ANTIHISTAMÍNICOS?

Sí. Por un lado, cuando se emplean por vía tópica sobre la piel (productos para el tratamiento de picaduras, por ejemplo), pueden producir alergia de contacto y reacciones solares o de fotosensibilidad.

Por otra parte, en casos más raros, los antihistamínicos pueden ser causa de urticaria y de otras reacciones paradójicas de tipo alérgico, mediadas por la propia histamina. En su mayoría, estas reacciones afectan a varios antihistamínicos distintos, y se dan en personas con urticaria dermográfica o de tipo inducible.

En algunos casos, es probable que se deban a variaciones genéticas en el receptor H1, que harían que el fármaco, en vez de inhibir el receptor, actúe como la propia histamina y lo active.

■ BIBLIOGRAFÍA

- EIWECKER, T., F. E. R. SIMONS, y C. A. AKDIS. «Histamine and Antihistamines». En A. W. Burks, S. T. Holgate, R. E. O'Hehir et al, eds. *Middleton's allergy: principles and practice*. 9th ed. St Louis: Mosby/Elsevier, 2019, 1.487-1.517.
- JÁUREGUI PRESA, I., M. LLUCH BERNAL, J. MONTORO LACOMBA, e I. ANTÉPARA ERCORECA. «Antihistamínicos y descongestivos». En I. J. Dávila, I. Jáuregui, J. Olaguibel y J. M. Zubeldia, eds. *Tratado de Alergología*. 2.^a ed. Madrid: Ergon, 2016, 387-408.
- YANAI, K., B. ROGALA, K. CHUGH, E. PARASKAKIS, A. N. PAMPURA, y R. BOEV. «Safety considerations in the management of allergic diseases: focus on antihistamines». *Curr Med Res Opin*, 28 (2012): 623-642.
- GUILLÉN-AGUINAGA, S., I. JÁUREGUI PRESA, E. AGUINAGA-ONTOSO, F. GUILLÉN-GRIMA, y M. FERRER. «Updosing nonsedating antihistamines in patients with chronic spontaneous urticaria: a systematic review and meta-analysis». *Br J Dermatol*, 175 (2016): 1.153-1.165.

CAPÍTULO 47 Los broncodilatadores

Dra. Consuelo Fernández Rodríguez

Médico especialista en Alergología. Jefe de Sección del Servicio de Alergia del Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid

Dra. Alicia Enríquez Matas

Médico especialista en Alergología. Servicio de Alergia del Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid

Dr. Ismael García Moguel

Médico especialista en Alergología. Servicio de Alergia del Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid

RESUMEN

- Los broncodilatadores conocidos como agonistas beta-2 adrenérgicos actúan relajando el músculo liso bronquial y son medicamentos muy importantes en el tratamiento del asma bronquial. Pueden utilizarse tanto para los síntomas agudos de asma como en el tratamiento a largo plazo.
- Según la rapidez de acción y la duración de la misma, se clasifican en beta-2 adrenérgicos de acción corta o de acción prolongada. Es recomendable que todos los pacientes lleven consigo un broncodilatador beta-2 adrenérgico de acción corta o formoterol (beta-2 adrenérgico de acción rápida y prolongada) asociado a glucocorticoides a dosis bajas, para utilizar siempre que se necesite, lo que se conoce como medicación de rescate. En caso de reacciones adversas con los broncodilatadores beta-2 de acción corta pueden usarse los anticolinérgicos de acción rápida.
- Si la realización de esfuerzo físico produce síntomas de asma, el tratamiento de elección es su administración de 10 a 20 minutos antes de la realización de ejercicio.
- La necesidad que un paciente tiene de estos fármacos indica qué grado de control tiene del asma, orientando en ocasiones hacia la necesidad de ser valorado por un médico y modificar su tratamiento.
- Los broncodilatadores agonistas beta-2 adrenérgicos de acción prolongada se utilizan en la llamada terapia combinada con corticoides inhalados. Se pueden usar como terapia de rescate y como mantenimiento.
- En fases más avanzadas de la enfermedad se puede asociar un anticolinérgico de acción prolongada como el bromuro de tiotropio.
- Los efectos secundarios más frecuentes de los agonistas beta-2 adrenérgicos son el temblor y las palpitaciones. En el caso de los anticolinérgicos, el efecto secundario más frecuente es la sequedad de boca. Todos suelen desaparecer también con el cese del tratamiento.

■ ¿QUÉ SON LOS BRONCODILATADORES?

El estrechamiento de los bronquios, lo que se conoce como broncoconstricción, es una de las características fundamentales del asma bronquial. Uno de los factores que produce el estrechamiento de los bronquios (figura 1) es la contracción del músculo de las paredes bronquiales. El grupo de medicamentos que consiguen que el músculo contraído se relaje es el de los broncodilatadores, que por su efecto constituyen el pilar básico de la terapéutica de esta enfermedad. En el momento actual, este grupo de fármacos se utiliza tanto para el tratamiento agudo de los síntomas como para conseguir el control a largo plazo y evitar la aparición de la sintomatología bronquial.

■ ¿CUÁLES SON LOS BRONCODILATADORES MÁS IMPORTANTES?

Hace aproximadamente sesenta años, aparecieron los primeros broncodilatadores denominados agonistas betaadrenérgicos. Este grupo de medicamentos es el más importante a la hora de dilatar los bronquios estrechos. Su nombre se debe a que funcionan a través de un receptor (receptor beta-adrenérgico) (figura 2). En nuestro organismo existen tres tipos de receptores beta-adrenérgicos: beta-1, que predomina en el corazón; beta-2, que se encuentra en múltiples células, y es muy abundante en las células del músculo liso bronquial, y beta-3, que predomina en el tejido adiposo. Cuando el medicamento broncodilatador se une al receptor beta-2 se ponen en marcha una serie de mecanismos biomoleculares que, a nivel de los bronquios, producirán la relajación del músculo liso bronquial y, por tanto, la broncodilatación y mejoría clínica.

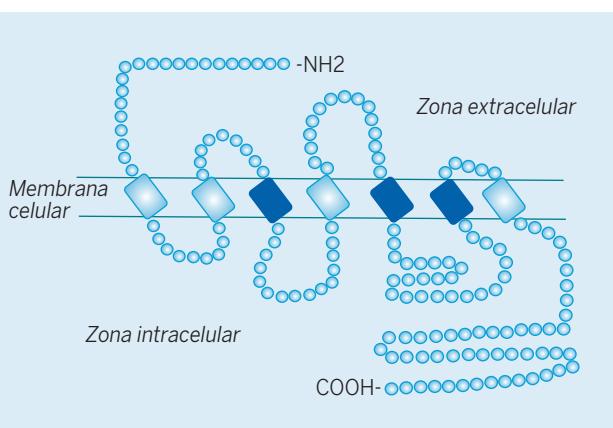
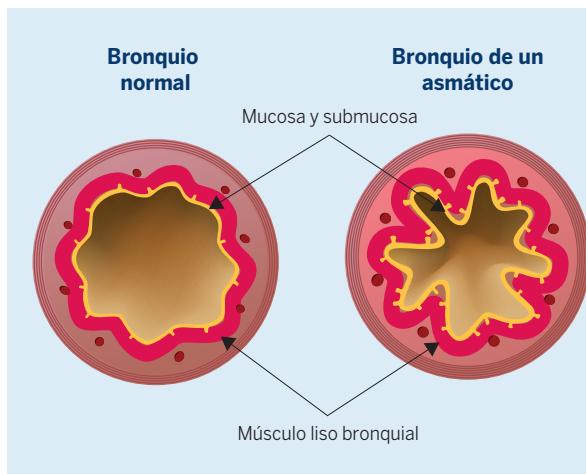


Figura 2. Receptor beta-2 adrenérgico



Esquema de la luz en un bronquio normal (izquierda) y el bronquio de un sujeto asmático (derecha). En rojo el músculo liso bronquial, aumentado de tamaño (hipertrofiado) y contraído, lo que favorece el estrechamiento de la luz bronquial.

Figura 1. Bronquio normal y bronquio de un sujeto asmático

Otro grupo de broncodilatadores son los denominados anticolinérgicos. El músculo liso bronquial está controlado por fibras nerviosas que dan la orden de contracción a través de un mensajero químico que es la acetilcolina. Esta acetilcolina actúa también a otros niveles promoviendo la producción de moco a nivel bronquial. En pacientes con asma, se suelen encontrar niveles elevados de acetilcolina liberada por estas terminaciones nerviosas, que habitualmente se encuentran más activas de lo normal. Esto deriva en un aumento de la dificultad respiratoria, tos y aumento de secreciones bronquiales. Además, si este estímulo se mantiene mucho tiempo pueden producirse cambios en el bronquio, en ocasiones irreversibles. Los broncodilatadores anticolinérgicos son fármacos inhalados que actúan impidiendo que la acetilcolina realice su función y, por tanto, mantienen al bronquio dilatado, lo que a su vez se traduce en una mejoría de síntomas y una reducción de la producción de secreciones bronquiales.

■ ¿CUÁLES SON LOS BRONCODILATADORES AGONISTAS BETA-ADRENÉRGICOS?

Según la rapidez con la que actúan y la duración de su efecto, se clasifican en dos grupos: agonistas beta-adrenérgicos de acción corta (SABA, del inglés *Short-Acting Beta Agonists*) y agonistas beta-adrenérgicos de acción prolongada (LABA, del inglés *Long-Acting Beta Agonists*) (tabla 1).

Tabla 1. Tipos de agonistas beta-2 adrenérgicos

Fármaco	Cantidad por inhalación (μg)		Tiempo del efecto (minutos)		
	Inhalador presurizado	Polvo seco	Inicio	Máximo	Duración
Acción corta					
Salbutamol	100	100	5-10	60-90	180-360
Terbutalina	No disponible	500	5-10	60-90	180-360
Acción prolongada					
Salmeterol	25	50	20-45	120-240	660-720
Formoterol	6;12	4,5; 9; 12	5-10	60-90	660-720
Vilanterol	No disponible	22	3-5	120-240	1.440

Los primeros son los que se utilizan desde hace más tiempo (en España se comercializa el salbutamol y la terbutalina) y se caracterizan por producir dilatación de los bronquios de 2 a 5 minutos después de administrarse por vía inhalada. El efecto desaparece en pocas horas. Por el contrario, los agonistas beta-adrenérgicos de acción prolongada (en España se utilizan para el asma el formoterol, el salmeterol y el vilanterol) pueden tardar algo más en hacer efecto, sobre todo en el caso del salmeterol, y la broncodilatación persiste de 12 horas a 24 h en el caso de vilanterol. Estos fármacos también tienen un efecto broncoprotector; es decir, si se administran antes de la exposición a algunos agentes que desencadenan asma bronquial, pueden proteger y evitar la aparición de síntomas. Debido a este efecto, cabe utilizarlos para tratar el asma que se produce al realizar ejercicio físico.

■ ¿CUÁNDO SE UTILIZA UN BRONCODILATADOR BETA-ADRENÉRGICO DE ACCIÓN CORTA?

Por su efecto broncodilatador inmediato, este grupo de medicamentos se pueden utilizar como *medicación de rescate* cuando sea preciso. Los medicamentos de alivio o de “rescate” se utilizan a demanda para tratar de forma rápida o prevenir la broncoconstricción; entre ellos se encuentran los agonistas beta-2 adrenérgicos de acción corta inhalados.

La administración de agonistas beta-adrenérgicos de acción corta, de 10 a 15 minutos antes de hacer ejercicio, es el tratamiento de elección de los pacientes que padecen asma después de realizar un esfuerzo.

Según la gravedad del asma, solo cuando es intermitente puede tratarse exclusivamente con agonistas beta-2 adrenérgicos de acción corta.

En los demás casos se utilizan los broncodilatadores de acción corta, cuando además de tomar otros tratamientos de forma diaria (medicación controladora), hay reagudizaciones o crisis de asma, o cuando se presentan síntomas aislados.

Las instrucciones para su administración deben darse por escrito, en lo que se conoce como *plan de acción*.

■ ¿PUEDE TRATARSE EL ASMA SOLO CON BRONCODILATADORES AGONISTAS BETA-ADRENÉRGICOS DE ACCIÓN CORTA?

Es muy habitual que los pacientes basen su tratamiento exclusivamente en este grupo de fármacos, ya que la mejoría experimentada tras su administración es, en la mayoría de los casos, muy significativa, por lo que el paciente piensa que no necesita ningún otro tratamiento. Sin embargo, se sabe que con la administración diaria de este grupo de broncodilatadores no se consigue mejorar el control a largo plazo de la enfermedad. Además, la administración de dosis elevadas de estos fármacos puede producir crisis graves. Por este motivo, cuando el asma es persistente (síntomas habituales) debe intentarse el control con fármacos antiinflamatorios que han de administrarse de forma diaria, y utilizar los agonistas beta-adrenérgicos de corta acción solo cuando se precisen y en las dosis mínimas eficaces.

Se deben utilizar SABA inhalados (salbutamol o terbutalina), exclusivamente a demanda, solo en aquellos pacientes con síntomas diurnos ocasionales y leves (un máximo de 2 veces al mes), y sin síntomas nocturnos. El paciente debe estar asintomático entre los episodios, mantener una función pulmonar normal, no haber tenido exacerbaciones en el año previo ni presentar factores de riesgo para sufrirlas.

Tabla 2. Tipos de broncodilatadores anticolinérgicos

Fármaco	Cantidad por inhalación (μg)		Tiempo del efecto (minutos)		
	Inhalador presurizado	Polvo seco	Inicio	Máximo	Duración
Acción corta					
Bromuro de ipratropio	20	No disponible	15-20	60-180	180-240
Acción prolongada					
Bromuro de tiotropio	2,5	10	30	60-240	> 24 h

■ ¿TIENEN OTROS USOS LOS BRONCODILATADORES DE ACCIÓN CORTA?

Efectivamente, este grupo de medicamentos puede utilizarse con fines diagnósticos en lo que se denomina *prueba broncodilatadora*. Esta consiste en su administración después de realizar una espirometría (prueba que estudia la función pulmonar), y en comprobar si hay cambios significativos en esta, lo que ayuda enormemente a establecer el diagnóstico de asma. Por otra parte, la necesidad que un paciente tiene de utilizar este tipo de broncodilatadores funciona como un *barómetro* que mide el control de la enfermedad. Cuando el fármaco se precisa más veces de lo habitual, podemos hallarnos ante una pérdida de control del asma, siendo necesario introducir cambios en el tratamiento de base. También las dosis necesarias para tratar una reagudización orientan sobre la importancia de esta, y si, por ejemplo, el medicamento ha de administrarse con intervalos inferiores a 4 horas, hay que acudir al médico sin dilación para modificar el tratamiento cuanto antes.

■ ¿CÓMO SE ADMINISTRAN LOS BRONCODILATADORES DE ACCIÓN CORTA?

En España se comercializan dos fármacos. El primero es el salbutamol, que habitualmente está disponible en forma de aerosol para administrar mediante cartucho presurizado (Salbutamol®, Ventolin®, etc.) o en forma de polvo seco mediante el sistema Novolizer®. En ambos casos, se administran 100 μg por inhalación. También está disponible para administración en forma de inyección subcutánea (uso limitado a los hospitales), o nebulizado mediante un nebulizador, que generalmente se administra en los servicios de Urgencias. Hay presentaciones intravenosas de salbutamol, que solo se utilizan en pacientes que requieran ingreso en la Unidad de Cuidados Intensivos, cuando no hay respuesta a la administración inhalatoria.

El otro agonista beta-adrenérgico de acción corta es la terbutalina (Terbasmín®); se administra fundamentalmente por vía inhalada en un inhalador de polvo seco denominado Turbuhaler®, con 500 μg por dosis.

Ambos son muy eficaces y la elección de uno u otro depende, en ocasiones, de la tolerancia individual y de las preferencias en la forma de administración.

■ ¿CUÁNDO SE UTILIZA UN BRONCODILATADOR AGONISTA BETA-ADRENÉRGICO DE ACCIÓN PROLONGADA?

Actualmente, estos medicamentos se utilizan asociados a glucocorticoides inhalados (GCI), en el mismo dispositivo, lo que se denomina *terapia combinada*, como medicación diaria en pacientes con asma moderada y grave (tabla 2).

Aunque también disponemos de ellos en monoterapia, no se recomienda su uso de forma aislada como broncodilatador a demanda o rescate.

■ ¿CUÁLES SON LOS BRONCODILATADORES ANTICOLINÉRGICOS?

Según la rapidez con la que actúan y la duración de su efecto, se clasifican también en dos grupos: anticolinérgicos de acción corta y anticolinérgicos de acción prolongada (tabla 2).

Actualmente las presentaciones disponibles para asma de estos fármacos son para el bromuro de ipratropio tanto en monoterapia en cartucho presurizado y ampollas para nebulización (Atrovent®, Atroaldo® y fármacos genéricos) como en terapia combinada con salbutamol en ampollas para nebulización (Combiprasal®). Las presentaciones disponibles para el bromuro de tiotropio son solo en monoterapia tanto en polvo seco como en cartucho presurizado (Spiriva®, Gregal®, Braltus® en polvo seco mediante cápsulas para inhalación, y Spiriva Respimat® en cartucho presurizado).

■ ¿CUÁNDO SE UTILIZA UN BRONCODILATADOR ANTICOLINÉRGICO?

Los anticolinérgicos de acción corta se usan fundamentalmente en crisis moderadas-graves de asma, asociados al salbutamol, para conseguir un mayor efecto broncodilatador. Tienen las mismas indicaciones que las previamente referidas para los agonistas SABA, pero están reservados fundamentalmente para pacientes que presentan efectos secundarios con los SABA. Se pueden usar en niños y en adultos.

Los anticolinérgicos de acción prolongada se usan como terapia controladora en las formas más graves de la enfermedad, donde han demostrado en varios estudios que disminuyen el número de crisis de asma y mejoran la función respiratoria, tanto en niños como en adultos, aunque en España solo están autorizados para su uso en adultos.

■ ¿QUÉ VENTAJAS TIENE LA TERAPIA COMBINADA?

La administración conjunta de corticoides inhalados y agonistas beta-adrenérgicos de acción prolongada permite un mejor control a largo plazo de la sintomatología bronquial, produce alivio de los síntomas nocturnos y diurnos, y una mejoría de la función pulmonar. Estos logros se consiguen administrando dosis más bajas de corticoides inhalados.

Es sabido que, aproximadamente, el 50 % de los pacientes asmáticos que reciben tratamiento crónico indicado no lo realiza de forma correcta. Muy posiblemente, la terapia combinada mejore el cumplimiento del tratamiento con corticoides inhalados, ya que el paciente percibe mejoría tras la administración de un inhalador combinado, cosa que puede ser menos evidente con un inhalador que contenga exclusivamente corticoides.

■ ¿CÓMO SE ADMINISTRA LA TERAPIA COMBINADA?

El tratamiento con LABA siempre debe ir acompañado de un GCI. Los LABA nunca deben utilizarse en monoterapia en el asma, ya que se han asociado con un mayor riesgo de hospitalizaciones y exacerbaciones con riesgo para la vida. Las combinaciones GCI+LABA comercializadas en España son: fluticasona propionato con salmeterol (Airflusal For Spiro®, Anasma®, Anasma Accuhaler®, Flusamix Easyhaler®, Inhaladuo®, Inhaladuo Accuhaler®, Inhalok For Spiro®, Plusvent®, Plusvent

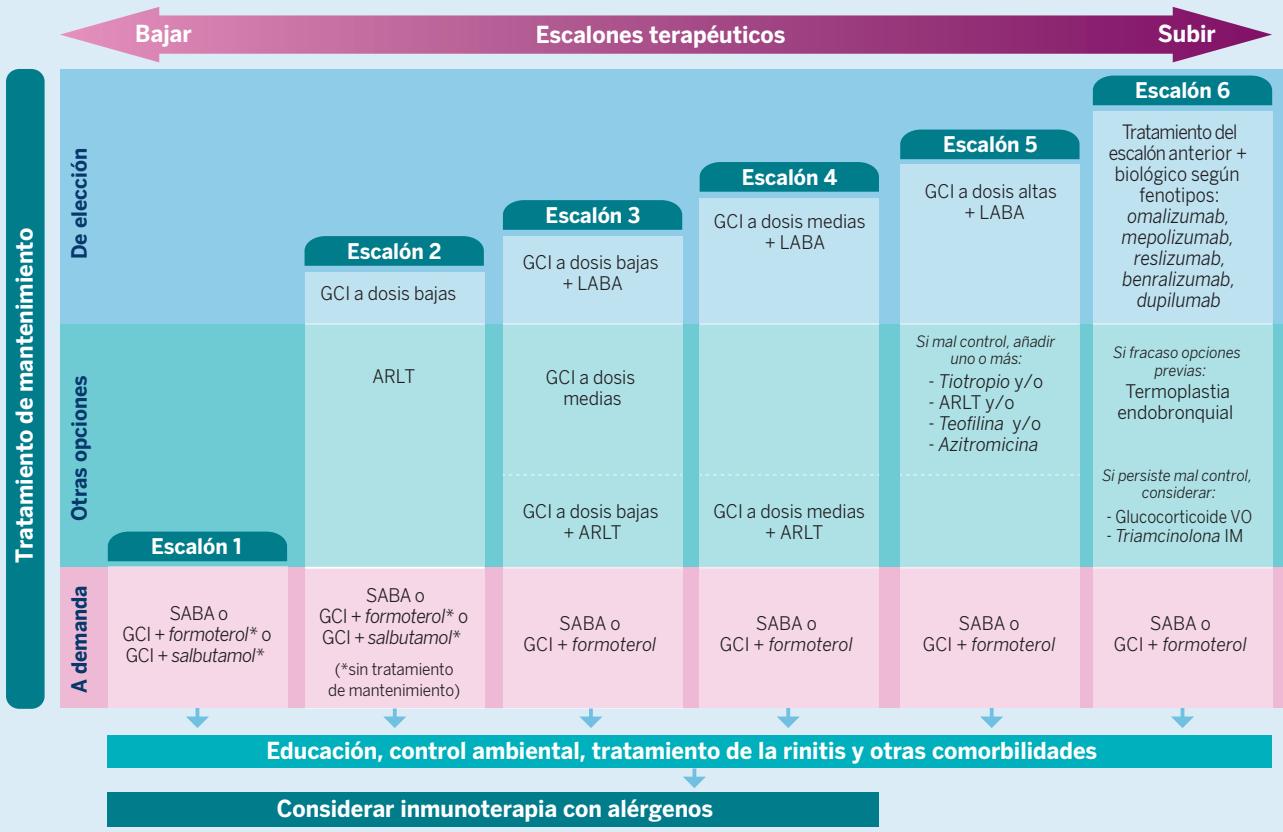


Los agonistas beta-adrenérgicos de acción corta son los que se utilizan desde hace más tiempo (en España disponemos de salbutamol y terbutalina) y se caracterizan por producir dilatación de los bronquios de 2 a 5 minutos después de administrarse por vía inhalada.

Accuhaler, Salmeterol/Fluticasona Kern Pharma®, Seretide®, Seretide Accuhaler®), budesonida con formoterol (BiResp Spiromax®, Bufomix Easyhaler®, DuoResp Spiromax®, Gibiter Easyhaler®, Rilast®, Rilast Forte Turbuhaler®, Rilast Turbuhaler®, Symbicort®, Symbicort Forte Turbuhaler®, Symbicort Turbuhaler®), beclometasona con formoterol (Formodual®, Formodual Nexthaler®, Foster®, Foster Nexthaler®), fluticasona propionato con formoterol (Flutiform®, Flutiform k-haler®,), fluticasona furoato con vilanterol (Relvar Ellipta®, Revinty Ellipta®), y salbutamol+beclometasona (Ventoduo®) que pueden administrarse mediante diferentes dispositivos para inhalación en forma de polvo seco o mediante inhalador presurizado.

Estos fármacos se administran de forma diaria varias veces al día o una vez al día en el caso de las combinaciones con vilanterol. También se puede utilizar la asociación salbutamol/dipropionato de beclometasona (DPBM) a demanda.

En la guía terapéutica GEMA 5.0 de manejo del asma, están incluidos en los escalones 3, 4, 5 y 6 de tratamiento, según se administren dosis bajas, medias o altas de corticoides inhalados, y según se trate de asma persistente, moderado o grave. Con respecto a los beta-2 de acción prolongada, se recomienda no sobreponer la dosis de 100 µg al día de salmeterol y de 54 µg al día de formoterol (figura 3).



ARLT: antagonista de los receptores de los leucotrienos; GCI: glucocorticoide inhalado, LABA: agonista β_2 adrenérgico de acción prolongada; SABA: agonista β_2 adrenérgico de acción corta.

Adaptado con permiso de: GEMA 5.0. Guía Española para el Manejo del Asma. Madrid: SEPAR, 2020

Figura 3. Escalones terapéuticos del tratamiento de mantenimiento del asma del adulto

■ ¿QUÉ ES LA TERAPIA DE MANTENIMIENTO/RESCATE CON TERAPIA COMBINADA?

Existe otra forma de administrar estos fármacos; lo que se conoce como *terapia MART* (del inglés, *Maintenance And Reliever Therapy*), en la que un único inhalador se administra en la fase de estabilidad y en la fase de reagudización del asma. Los estudios se han realizado básicamente con las asociaciones que llevan formoterol y glucocorticoides inhalados a dosis bajas (budesonida con formoterol, o beclometasona dipropionato con formoterol). En este caso, se aprovecha el rápido comienzo de acción del formoterol, que permite su uso como fármaco de rescate y mantenimiento.

De acuerdo con esos estudios, con esta forma de tratamiento se consigue el control y el tratamiento de las reagudizaciones con menos dosis de corticoides inhalados.

■ ¿CUÁLES SON LOS EFECTOS SECUNDARIOS DE LOS AGONISTAS BETA-2?

Como se ha comentado previamente, los receptores beta-2 están localizados en otros órganos del cuerpo donde los agonistas beta-adrenérgicos también producen su efecto, que va unido irremediablemente al efecto broncodilatador. La activación del receptor a nivel muscular provoca temblor, que es el efecto secundario más frecuente. Habitualmente, estos síntomas no son graves, aunque sí molestos, y desaparecen con el uso continuado del medicamento. Por otro lado, el abuso de estos broncodilatadores puede producir una falta de eficacia por tolerancia a los mismos. La activación de algunas vías metabólicas causa elevación de la glucosa, que suele ser leve y sin repercusión clínica. Cuando se administran en dosis elevadas, puede ocurrir un descenso del

potasio y el magnesio en la sangre, y arritmias. Por este motivo, los pacientes con patología cardíaca han de ser monitorizados más estrictamente, ya que, aunque hay pocos receptores beta-2 a nivel del corazón, la estimulación de estos puede ocasionar falta de riego sanguíneo en el miocardio y arritmias. En estos casos, para el control a largo plazo de la enfermedad, es posible que sea más acertado utilizar dosis más elevadas de corticoides inhalados frente a la terapia combinada. Respecto a los beta-2 de acción prolongada, en diversos estudios se ha observado que su uso en monoterapia puede asociarse, en algunos casos, a reagudizaciones graves de asma. Este hecho no suele ocurrir si el paciente recibe además de beta-2 de acción prolongada, corticoides inhalados. Por eso la recomendación actual de todas las guías es que se administren en terapia combinada y nunca en monoterapia.

■ ¿CUÁLES SON LOS EFECTOS SECUNDARIOS DE LOS ANTICOLINÉRGICOS?

Tanto el bromuro de ipratropio como el tiotropio tienen un efecto local y se traspasa en muy poca cantidad

al torrente sanguíneo, por lo que los efectos secundarios no son habituales. El efecto adverso más frecuente es la sequedad de boca por los efectos sobre el sistema nervioso que tiene, y aunque el efecto secundario suele desaparecer espontáneamente sin interrumpir la medicación, si los síntomas son muy molestos, desaparecerán rápidamente tras la retirada del fármaco. Otros efectos adversos que se producen muy rara vez son retención urinaria, molestias al orinar, alteraciones en la próstata, mareos, somnolencia y estreñimiento. Pueden aumentar la presión ocular y hay que usarlos con precaución en pacientes con glaucoma, y mantener una vigilancia estrecha de los mismos si se usan.

■ BIBLIOGRAFÍA

- GEMA 5.0. *Guía Española para el Manejo del Asma*. 2020. <https://www.gemasma.com/>.
- PONGRACIC, J. A. « β -Agonistas». En L. C. Grammer y P. A. Greenberger, eds. *Patterson Enfermedades alérgicas*. 7.^a ed. Madrid: Aula Médica, 2011.
- RABY, B. A. «Pharmacogenomics of Asthma». En *Middleton's Allergy Principles & Practice*. 8.^a ed. Filadelfia: Mosby Elsevier, 2014.

CAPÍTULO 48 Los corticoides

Dr. Francisco Javier Muñoz Bellido

Médico especialista en Alergología. Servicio de Alergología del Complejo Asistencial Universitario

de Salamanca

Profesor asociado de Alergología de la Facultad de Medicina de la Universidad de Salamanca

RESUMEN

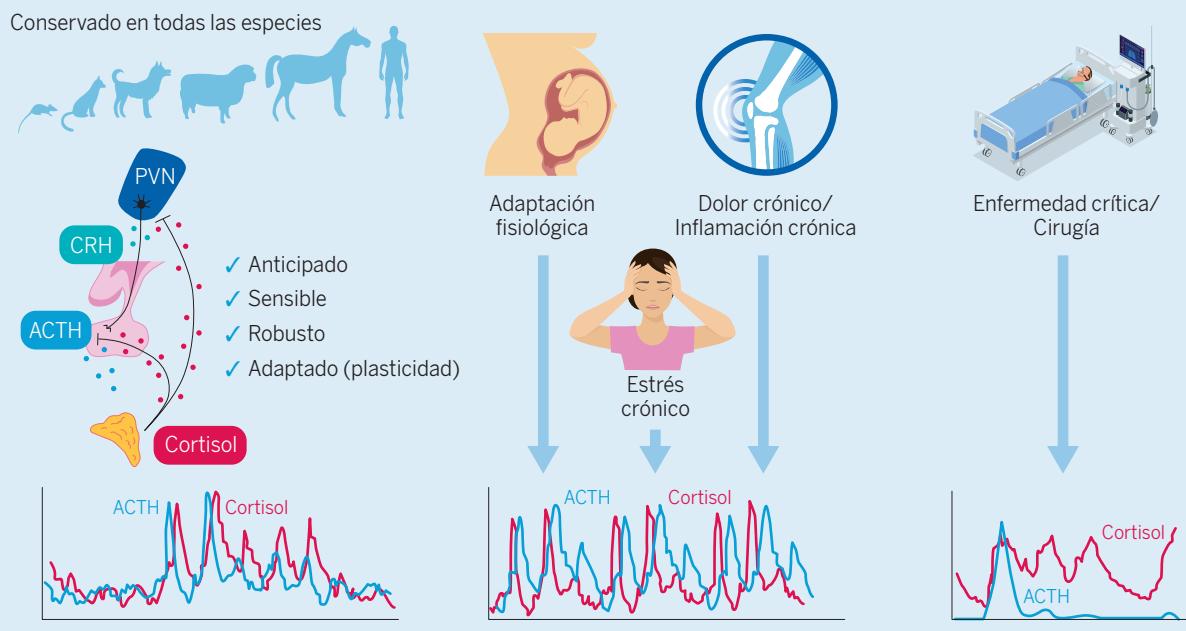
- Los corticoides son medicamentos de gran importancia por sus potentes efectos antiinflamatorio e inmunosupresor; sin embargo, pueden provocar diversos efectos secundarios.
- Las investigaciones sobre su secreción fisiológica y sus mecanismos de acción, así como el desarrollo de corticoides sintéticos han facilitado la aparición de corticoides más eficaces y con menores efectos secundarios.
- Algunos de los mayores avances en el tratamiento con corticoides se han conseguido al lograr que sean efectivos mediante su administración tópica; y, en concreto, en las enfermedades broncopulmonares, mediante su administración inhalada.
- Están indicados para el tratamiento de las manifestaciones broncopulmonares, oculonasales y cutáneas de diversas enfermedades alérgicas, así como para el tratamiento de emergencia en reacciones graves.
- En los distintos consensos internacionales para el tratamiento del asma, de la rinosinusitis, de la poliposis nasal y de la dermatitis atópica, se establece claramente la necesidad del tratamiento con corticoides y las pautas para su utilización.

■ ¿QUÉ SON LOS CORTICOIDES Y QUÉ IMPORTANCIA TIENEN?

Los corticoides, o dicho de forma más académica, glucocorticosteroides, incluyen, por una parte, una serie de hormonas esteroideas producidas de forma natural en la corteza de las glándulas suprarrenales y, por otra, los derivados sintéticos que se consiguen modificando su estructura química básica. La ausencia de dichas hormonas da lugar a la denominada *enfermedad de Addison*, y su producción excesiva provoca lo que se conoce como *enfermedad de Cushing*, procesos ambos que quedan fuera del ámbito de la Alergología.

La importancia de los corticoides, desde el punto de vista farmacológico, deriva tanto de los potentes efectos

antiinflamatorio e inmunosupresor que poseen, como de los diversos efectos secundarios que pueden provocar. Inicialmente, su efecto antiinflamatorio se demostró en enfermedades reumatólogicas, y posteriormente se amplió a otros muchos procesos inflamatorios, como el asma bronquial. En un primer momento, el estudio de los corticoides se dirigió a analizar sus propiedades y a conseguir moléculas más activas. Posteriormente, se centró en mejorar otros aspectos, como la forma de administración, y a reducir sus efectos secundarios. En este sentido, la disponibilidad de corticoides activos, al aplicarlos localmente (vía tópica), y la posibilidad de administrarlos eficazmente de forma inhalada, han sido algunos de los grandes avances logrados en el tratamiento con corticoides. Recientemente, en el contexto



ACTH: hormona adrenocorticotropa; CRH: hormona liberadora de corticotropina; PVN: núcleo paraventricular del hipotálamo.

Modificado de: Lightman, S. L., et al. «Dynamics of ACTH and cortisol secretion and implications for disease». *Endocr Rev*, 41 (2020): 470-490

Figura 1. Eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenales. La secreción de corticoides naturales en las glándulas suprarrenales está regulada por otras hormonas segregadas en el hipotálamo y en la hipófisis, formando así un eje funcional. Dicha secreción sigue un ritmo circadiano y ultradiano para adaptarse a las necesidades

de la pandemia por SARS-CoV-2, se ha visto cómo de nuevo ha surgido la controversia sobre la utilidad y la conveniencia o no de utilizar corticoides en procesos inflamatorios de causa infecciosa, para lo cual se ha puesto en un lado de la balanza su potente efecto antiinflamatorio y, en el otro, su efecto immunosupresor que podría favorecer el agravamiento de la infección.

■ ¿CUÁL ES SU ORIGEN Y CÓMO SE REGULA SU PRODUCCIÓN?

Los corticoides naturales se fabrican en la corteza de las glándulas suprarrenales a partir del colesterol, mediante la acción coordinada de varias enzimas. Su producción está regulada por otra hormona sintetizada en la hipófisis y que se denomina *hormona adrenocorticotropa* (ACTH), la cual, a su vez, está regulada por otra hormona segregada en el hipotálamo, denominada *hormona liberadora de corticotropina* (CRH), dando lugar de esta forma al eje funcional conocido como *eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenales* (figura 1).

Dicha regulación la ejerce la ACTH a través de varios mecanismos: favoreciendo la disponibilidad de coleste-

rol, regulando la síntesis de las enzimas encargadas de la producción de las hormonas corticoideas, y protegiendo la integridad de la glándula suprarrenal. La influencia hipotalámica sobre el eje se pone de manifiesto en el ritmo de secreción (ritmo circadiano) que se transmite a las glándulas suprarrenales, de forma que la secreción de cortisol (hormona activa producida por la glándula suprarrenal) es máxima alrededor de las ocho de la mañana y mínima a última hora de la tarde. No obstante, se ha comprobado que se trata de un sistema de control dinámico que busca adaptarse a las distintas situaciones y necesidades dentro de ese ritmo circadiano con una secreción pulsátil a lo largo del día (ritmo ultradiano). De esta forma, en situaciones de estrés se mantienen niveles elevados de forma más sostenida.

Los corticoides sintéticos se consiguen realizando modificaciones parciales en la estructura química de los corticoides naturales. En ocasiones, cuando su estructura es idéntica, la denominación del corticoides natural y del sintético es diferente para poder ser distinguirlos, como sucede con el cortisol (natural) y la hidrocortisona (sintética). Esas modificaciones van dirigidas, habitualmente, a aumentar su efecto antiinflamatorio y a disminuir sus efectos secundarios.

■ ¿CUÁLES SON SUS MECANISMOS DE ACCIÓN Y SUS EFECTOS SOBRE EL ORGANISMO?

El principal efecto de los corticoides proviene de su actividad antiinflamatoria, que logran por mecanismos diversos, ya sea promoviendo la transcripción o la no transcripción de determinados genes (vía genómica), o por otros mecanismos (vía no genómica). En general, se atribuyen los efectos antiinflamatorios a la inhibición de la transcripción, y los efectos secundarios a la activación de la transcripción. La vía genómica se caracteriza por ser efectiva con dosis bajas y por su lentitud, dado que necesita la unión del corticoide a su receptor en la célula y la posterior puesta en marcha de todo el mecanismo de la transcripción genética; no se aprecian cambios significativos hasta aproximadamente 30 minutos después de la administración del corticoide. Sin embargo, también se han descrito efectos de los corticoides al cabo de segundos o pocos minutos de su administración, lo que se explicaría por la existencia de mecanismos de acción distintos (no genómicos), específicos o inespecíficos, para los cuales se han propuesto diversas teorías.

Los mecanismos de acción a nivel celular se traducen en una serie de efectos sobre la respuesta del sistema inmunitario, inhibiendo la acción de mediadores proinflamatorios y estimulando la acción de mediadores antiinflamatorios. Esto, a su vez, tiene su reflejo en los cambios que tienen lugar en las diferentes poblaciones de células que intervienen en la respuesta inmunológica, y en los procesos inflamatorios: células dendríticas, linfocitos T, macrófagos, granulocitos, mastocitos; todo ello dirigido, en última instancia, a proteger nuestro organismo de los daños que provocaría una respuesta inmunitaria exagerada.

■ ¿QUÉ EFECTOS SECUNDARIOS TIENEN LOS CORTICOIDES?

En general, se trata de efectos no deseados de su propia acción y de la inhibición del eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenales, pudiendo afectar a diversos órganos y sistemas. Los más importantes son:

- Metabolismo: aumentan la glucemia (concentración de azúcar en la sangre), por lo que pueden provocar un mal control en la diabetes; inducen la destrucción de proteínas, dando lugar a una disminución de la masa muscular, e incrementan la lipólisis (destrucción de las grasas), aumentando la concentración plasmática de colesterol. La administración



La disponibilidad de corticoides activos, al aplicarlos localmente (vía tópica) ha sido uno de los grandes avances en el tratamiento con corticoides.

prolongada de corticoides induce una distribución característica de la grasa corporal, y lo que se denomina como *hábito cushingoide* (cara de luna llena y aumento de la grasa en la nuca y zona supraclavicular). También influyen en el metabolismo del calcio y, a nivel renal, provocan retención de sodio con la consiguiente aparición de edemas y aumento de la tensión arterial.

- Sistema osteoarticular: incrementan la pérdida de calcio y de fósforo del hueso; reducen la absorción de calcio en el intestino y aumentan su eliminación renal, favoreciendo la aparición de osteoporosis y aumentando el riesgo de fracturas. Este efecto se aprecia más en tratamientos prolongados y es más intenso en el primer año. Otro efecto menos frecuente, pero que produce incapacidad, es la necrosis avascular del hueso. En los niños, la administración de corticoides sistémicos produce retraso del crecimiento; este efecto no queda claro cuando se administran por vía inhalada.
- Sistema inmunitario: favorecen la aparición, reactivación o empeoramiento de infecciones como la tuberculosis, así como las causadas por virus, hongos, etc.; sin descartar aquellas producidas por gérmenes poco habituales u oportunistas.
- Piel: producen atrofia y debilitamiento de la piel, que puede provocar la aparición de estrías y el retraso en la cicatrización de las heridas. También se ha observado la aparición de erupciones similares al acné, dermatitis alérgica de contacto y otras lesiones cutáneas relacionadas con su administración tópica (telangiectasias, rosácea, etc.).

- Vías respiratorias superiores (fosa nasal, faringe, laringe): su administración tópica nasal o inhalada puede favorecer en ocasiones la aparición de infecciones oportunistas (candidiasis oral), disfonía o sangrado nasal, habitualmente leves.
- Ojos: aumentan la presión intraocular, sobre todo si se administran por vía oftálmica, y pueden causar cataratas, especialmente en los niños.
- Aparato digestivo: pueden provocar úlcera gástrico-duodenal.
- Eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenales: según sea la dosis, la duración del tratamiento y la forma de administración, inhiben en mayor o menor medida la secreción de ACTH por la hipófisis, pudiendo occasionar la atrofia de la corteza suprarrenal.
- Reacciones de hipersensibilidad (alérgicas o de otro tipo).

No obstante, hay que tener en cuenta que la mayor parte de esos efectos secundarios aparece cuando los corticoides se administran por vía sistémica, a dosis altas o en tratamientos prolongados. En las enfermedades alérgicas, lo más habitual es utilizar los corticoides mediante administración tópica (cutánea, conjuntival) o bien por vía inhalada (nasal, bronquial), lo cual permite reducir la incidencia de dichos efectos secundarios.

■ ¿CÓMO SE PUEDEN EVITAR O REDUCIR LOS EFECTOS SECUNDARIOS?

Para prevenir sus efectos secundarios, se debe elegir el corticoide atendiendo a la potencia del fármaco concreto, la dosis y la duración del tratamiento, así como a la vía de administración más adecuada. Salvo en cuadros graves o en situaciones de emergencia en los que se prefiere la vía sistémica (general) ya que se pueden necesitar dosis altas, se recomienda la vía tópica (local) antes que la sistémica, y comenzar con corticoides de menor potencia o en dosis menores. A partir de ahí, si no se consigue un adecuado control de las lesiones o de los síntomas, se podrá aumentar la potencia, como ocurre en la vía cutánea; o las dosis como en la vía inhalada, todo ello dirigido a utilizar la cantidad mínima que sea eficaz y a evitar efectos secundarios (tabla 1).

En cuanto a la duración, será la menor posible, si bien debe mantenerse el tiempo suficiente para alcanzar el control de la enfermedad. Cuando se han administrado en dosis altas y durante un tiempo prolongado, se debe realizar una reducción progresiva de las dosis; la mayor o menor rapidez en la reducción dependerá de las dosis utilizadas y de la duración del tratamiento. Cuando la administración sistémica se deba mante-

Tabla 1. Tabla de equivalencia de corticoides orales

Fármaco	Dosis
Acetato de cortisona	25 mg
Betametasona	0,75 mg
Deflazacort	7,5 mg
Dexametasona	0,75 mg
Hidrocortisona	20 mg
Metilprednisolona	4 mg
Prednisolona	5 mg
Prednisona	5 mg
Triamcinolona	4 mg

ner durante varios días, se deberá realizar siguiendo el ritmo circadiano de su secreción natural; es decir, se administrará en dosis única matutina o, cuando esta se reparta en varias tomas, la más alta será la de la mañana. Además, si se necesita su administración como tratamiento de mantenimiento durante prolongados períodos de tiempo, se deberá intentar que su administración se pueda realizar en días alternos, en vez de hacerlo diariamente. Todas estas precauciones van dirigidas a eludir los efectos de una posible supresión del eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenales.

Hay que recordar que los distintos corticoides no tienen la misma potencia a las mismas dosis, aspecto que se debe tener en cuenta al sustituir un fármaco por otro y ajustar la dosificación según las tablas de equivalencia existentes.

En el caso de la vía inhalada, la correcta utilización de los dispositivos es fundamental para disminuir el depósito del fármaco en la boca y la faringe, y evitar efectos secundarios locales.

■ ¿CUÁLES SON SUS INDICACIONES TERAPÉUTICAS?

Son muy numerosas, aunque algunas de ellas aún son objeto de debate (tabla 2). En casos de insuficiencia suprarrenal se usan como tratamiento sustitutivo. No obstante, su uso más frecuente obedece a sus propiedades antiinflamatoria e inmunosupresora en enfermedades con componente inflamatorio o inmunitario importantes, entre las que se encuentran procesos alérgicos broncopulmonares, nasales, cutáneos, oculares, etc. En otros casos, como ocurre en algunas enfermedades hematológicas, se emplean por su capacidad para provocar la muerte de determinadas células (apoptosis).

Tabla 2. Indicaciones terapéuticas de los corticoides

• Alopecia areata	• Eccemas	• Inflamación ocular posoperatoria	• Poliarteritis nodosa
• Anemias (aplásica, hemolítica)	• Edema cerebral	• Insuficiencia corticosuprarrenal	• Policondritis
• Arteritis de células gigantes	• Enfermedad de Graves-Basedow	• Leishmaniasis	• Polimialgia reumática
• Arteritis de Takayasu	• Enfermedad inflamatoria intestinal	• Lepra	• Polimiositis y dermatomiositis
• Artritis reumatoide	• Epidermolisis ampollosa	• Lesión medular	• Polineuropatías
• Artrosis	• Epilepsia	• Liquen	• Poliposis nasal
• Asma	• EPOC	• Lupus eritematoso sistémico	• Psoriasis
• Bronquiolitis	• Eritema multiforme	• Meningitis	• Púrpura trombocitopénica idiopática
• Caquexia	• Escleritis	• Miastenia grave	• Quistes óseos
• Cefalea	• Esclerosis múltiple	• Mononucleosis infecciosa	• Rechazo del injerto de córnea
• Choque (<i>shock</i>) anafiláctico	• Espondiloartropatías	• Mordeduras y picaduras	• Rinitis
• Ciática	• Fibrosis intersticial difusa	• Náuseas y vómitos	• Sarcoidosis
• Colangitis ecelorsante	• Fibrosis quística	• Nefropatías glomerulares	• Síndrome de Behçet
• Crup	• Granulomatosis de Wegener	• Neoplasias malignas	• Síndrome de Churg-Strauss
• Dermatitis seborreica	• Hemangioma	• Neumonía por <i>Pneumocystis carinii</i>	• Síndrome de Cogan
• Dermatitis atópica	• Hepatitis crónica activa	• Neuropatías ópticas	• Trasplantes de órganos y tejidos
• Dermatomiositis	• Hipercalcemia	• Osteopetrosis juvenil	• Úlceras bucales
• Displasia broncopulmonar	• Hiperplasia suprarrenal congénita	• Parálisis de Bell	• Urticaria y angioedema
• Distrés respiratorio agudo	• Infecciones por herpes	• Pénfigo y pénfigoide	• Uveítis
• Distrés respiratorio del recién nacido	• Infertilidad masculina	• Pioderma gangrenosum	• Vasculitis
• Distrofias musculares			
• Dolor			

En situaciones especiales como el embarazo y la lactancia, se debe ser más precavido, si cabe, en la valoración de los riesgos y los beneficios. Los riesgos para la madre no son distintos de los existentes fuera de estas situaciones, si bien conviene prestar más atención por las posibles repercusiones sobre el feto o el recién nacido, fundamentalmente en lo que se refiere a la posibilidad de infecciones o un potencial retraso en el crecimiento. Aun así, puede haber ciertos procesos en los que se consideren indicados los corticoides, tanto aquellos relacionados con el propio embarazo (maduración pulmonar fetal, vómitos del embarazo, algunos déficits enzimáticos del feto, etc.), como coincidentes con este o con la lactancia (lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide, esclerodermia y otras enfermedades autoinmunes, asma bronquial, algunas dermatosis, enfermedad de Addison, etc.).

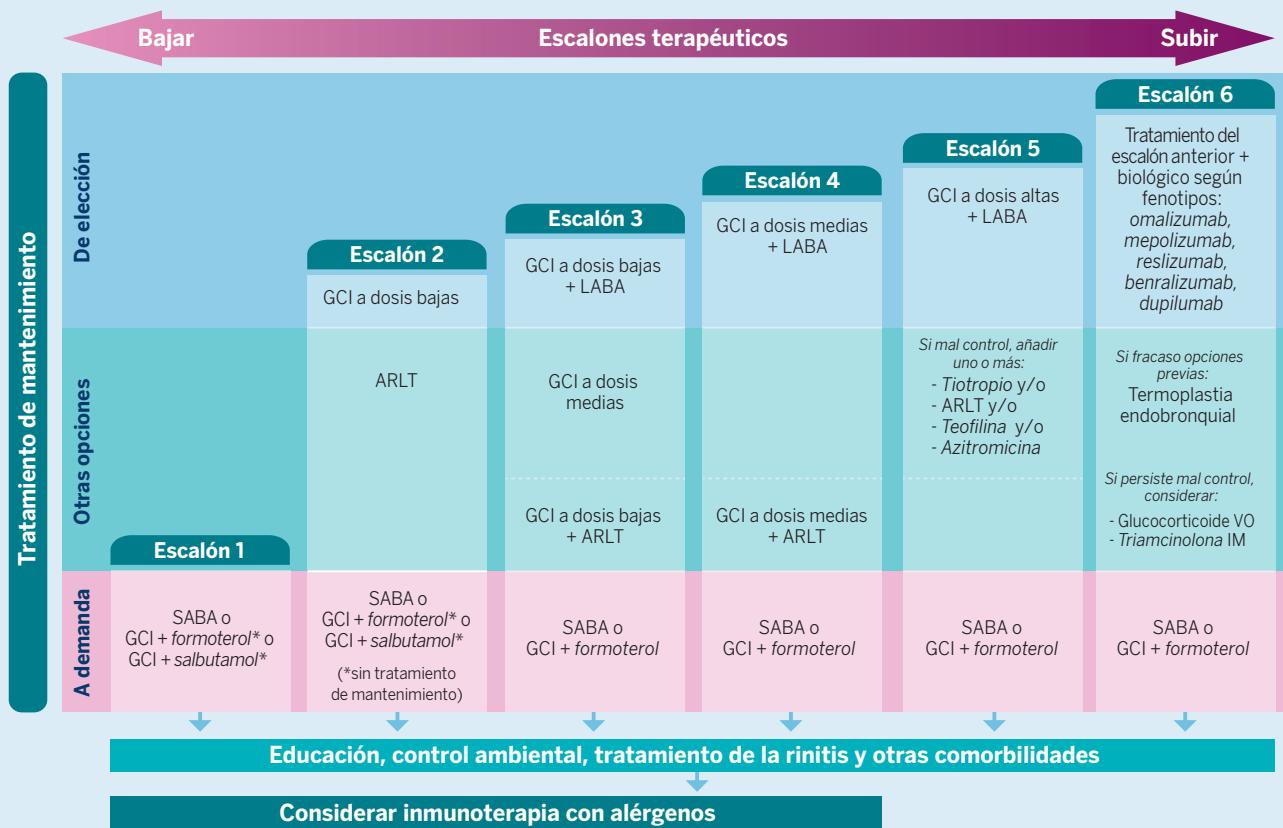
En los niños, a pesar del riesgo de un posible retraso del crecimiento, existen procesos en los que los corticoides son la primera elección de tratamiento.

■ ¿QUÉ INDICACIONES TIENEN EN LOS PROCESOS ALÉRGICOS BRONCOPULMONARES?

Su principal indicación es el tratamiento del asma bronquial, pero también se utilizan en otras enfermedades menos frecuentes, como las neumonitis por

hipersensibilidad, la aspergilosis broncopulmonar alérgica, la neumonitis eosinofílica o el síndrome de Churg-Strauss.

En el asma bronquial, la aplicación de corticoides inhalados ha permitido reducir los efectos secundarios de estos medicamentos y extender su utilización. Su efecto, como antiinflamatorio de las vías respiratorias, se manifiesta en la reducción tanto de los síntomas como de la frecuencia y gravedad de las reagudizaciones. Los corticoides inhalados se consideran la medicación que, administrada a diario en largos períodos de tiempo, resulta más efectiva para el control del asma persistente. La tendencia actual es su introducción precoz en dosis altas, para alcanzar rápidamente el control y, posteriormente, reducir la dosis a la mínima que sea capaz de mantenerlo. Las guías de actuación nacionales (GEMA) e internacionales (GINA) establecen los criterios necesarios para el tratamiento escalonado del asma. En sus versiones actuales, como novedad recomiendan que todos los adultos y adolescentes con asma puedan recibir un tratamiento de rescate que contenga corticoides inhalados. En el asma leve, en combinación con formoterol o, en caso de no tener esa posibilidad, al mismo tiempo que se utiliza el broncodilatador de rescate. Por el contrario, en el asma grave (escalón 6 de tratamiento) la utilización de corticoides sistémicos ha sido relegada a un segundo plano frente a la opción de utilizar tratamientos biológicos (figura 2).



ARLT: antagonista de los receptores de los leucotrienos; GCI: glucocorticoide inhalado, LABA: agonista β_2 adrenérgico de acción prolongada; SABA: agonista β_2 adrenérgico de acción corta.

Adaptado con permiso de: GEMA 5.0. Guía Española para el Manejo del Asma. Madrid: SEPAR, 2020

Figura 2. Tratamiento escalonado en el asma según la Guía Española para el Manejo del Asma-GEMA 5.0. (Adaptado con permiso de: GEMA 5.0. Guía Española para el Manejo del Asma. Madrid: SEPAR, 2020)

Tanto en las neumonitis por hipersensibilidad, como en la aspergilosis broncopulmonar alérgica, en la neumonitis eosinofílica y en la granulomatosis eosinofílica con poliangeitis (síndrome de Churg-Strauss) el tratamiento farmacológico de elección sigue siendo la administración de corticoides, por vía oral, hasta la remisión de los síntomas, tras lo cual se procede a la reducción progresiva de la dosis y a su mantenimiento durante períodos prolongados de tiempo. En todas estas enfermedades, se están realizando ensayos terapéuticos con distintos agentes biológicos, con resultados diversos, con la intención de poder sustituir el tratamiento con corticoides.

■ ¿CUÁLES SON SUS INDICACIONES EN LA PATOLOGÍA ALÉRGICA NASAL?

En las manifestaciones nasales de los procesos alérgicos, los corticoides están indicados tanto en la rinitis

alérgica como en la sinusitis y en la poliposis nasal. Se prefiere la administración tópica (intranasal) y su formulación acuosa, ya que reduce la aparición de efectos secundarios sistémicos. Además, esta vía de administración parece influir de forma indirecta, por distintos mecanismos, en la mejoría que también se obtiene de la otitis media serosa y en los síntomas oculares que en ocasiones acompañan a la rinitis alérgica.

Se les considera los fármacos más eficaces para el tratamiento de la rinitis. Según los consensos internacionales (ARIA, EP3OS), los corticoides intranasales son de primera elección en el tratamiento de la rinitis moderada y grave, tanto intermitente como persistente, en el adulto. Resultan eficaces, fundamentalmente, para reducir la congestión nasal, pero también en la disminución del prurito (picor) nasal, los estornudos y la rino-rrea (secreciones). Aunque sus efectos se detectan a las pocas horas, su efecto óptimo se consigue al cabo de varios días o semanas consecutivos (tabla 3).

Tabla 3. Esquema terapéutico para el tratamiento de la rinitis, según el consenso ARIA

	Intermitente		Persistente	
	Leve	Moderada/grave	Leve	Moderada/grave
Primera elección	Antihistamínicos	Glucocorticoides intranasales	Glucocorticoides intranasales	Glucocorticoides intranasales
Si hay respuesta parcial o pobre	Añadir glucocorticoides intranasales	Añadir antihistamínicos	Añadir antihistamínicos	Añadir antihistamínicos

En la poliposis nasosinusal, actualmente se prefiere la prescripción de corticoides intranasales en gotas o por vía sistémica como el tratamiento de primera elección, por delante de la cirugía. También se contempla su utilización para disminuir el tamaño de los pólipos, como preparación antes de la cirugía y después de esta para reducir las recidivas. Se espera que su utilización disminuya con la introducción de los tratamientos biológicos en los casos más graves, sin necesidad de recurrir a la cirugía.

En cuanto a la sinusitis, aunque no está claro que penetren lo suficiente por vía intranasal, sí parece que faciliten el vaciamiento de los senos paranasales al reducir la inflamación de la mucosa nasal. El tratamiento actual de la sinusitis consiste en la administración de corticoides intranasales, junto con lavados nasales con suero salino y, en ocasiones, con descongestivos nasales. Si la causa es alérgica, se debe añadir un antihistamínico y, si se asocia infección, un antibiótico.



En las manifestaciones nasales de los procesos alérgicos, los corticoides están indicados tanto en la rinitis alérgica como en la sinusitis y en la poliposis nasal.

mejor los tratamientos biológicos para el tratamiento de los casos más graves.

En la urticaria, los corticoesteroides tópicos no son considerados de utilidad. En casos graves de urticaria aguda y en las exacerbaciones de la urticaria crónica, aunque el tratamiento de primera elección son los antihistamínicos por vía oral, se admite la administración de ciclos cortos de corticoides por vía sistémica, hasta un máximo de 10 días. En urticarias crónicas resistentes al tratamiento con antihistamínicos, los corticoides sistémicos han perdido en gran medida su papel ante la eficacia demostrada en la actualidad por los tratamientos biológicos. Igual ocurre en algunas urticarias físicas, como en la urticaria por presión, donde la respuesta a los antihistamínicos es escasa, y que, en ocasiones, precisaban de tratamientos prolongados de corticoides por vía oral.

En la dermatitis de contacto, la base del tratamiento, además de evitar el agente causal, es la aplicación de corticoides tópicos, con la posibilidad de recurrir a su administración por vía sistémica en casos graves o muy extensos.

■ ¿QUÉ INDICACIONES TIENEN EN PROCESOS DERMATOLÓGICOS DE ORIGEN ALÉRGICO?

Uno de los mayores avances en el uso de los corticoides, y más concretamente en el tratamiento de enfermedades cutáneas de base inflamatoria, se produjo en 1952, cuando fue sintetizada la hidrocortisona, primer corticoide activo por vía tópica cutánea. Desde entonces han aparecido otros muchos, que se clasifican en varios grupos según su potencia (tabla 4).

Los corticoides son considerados los fármacos de primera elección en el tratamiento de la dermatitis atópica, tanto en fases agudas como en crónicas, ya que reducen el prurito y la inflamación. La elección de uno u otro dependerá de la gravedad y distribución de las lesiones, debiéndose optar por el de menor potencia que sea eficaz. En algunas reagudizaciones graves puede ser necesaria la administración por vía oral de un ciclo de corticoides, aunque cada vez se posicionan

Tabla 4. Clasificación de los corticoides tópicos según su potencia

Fármaco	Forma química	Concentración (%)	Forma galénica	Potencia
Beclometasona	Dipropionato, salicilato	0,025–0,1	Crema, gel, loción, pomada, ungüento	III
Betametasona	Valerato, dipropionato	0,05–0,1	Crema, ungüento, solución, gel	III
Budesonida	Propionato	0,025	Crema, pomada, ungüento	III
Clobetasol	Butirato	0,05	Crema	IV
Clobetasona	Butirato	0,05	Crema	II
Desoximetasona		0,025	Hemicrema	III
Diclorisona	Acetato	0,25–1,0	Crema	?
Diflorasona	Diacetato	0,05	Crema, pomada, gel	IV
Diflucortolona	Valerato	0,1–0,3	Crema, pomada, ungüento	III (0,1); IV (0,3)
Fluclorolona	Acetónido	0,2	Crema	III
Flumetasona	Pivalato	0,02	Crema	I-II
Fluocinolona	Acetónido	0,01–0,02–0,1–0,2	Crema, gel, solución, pomada	II (0,01); III (0,025); IV (0,2)
Fluocinónido	Acetato	0,05	Crema, gel	III
Fluocortina	Butiléster	0,75	Crema, pomada	I
Flupamesona		0,3	Crema, loción, pomada	III
Fluticasona	Propionato			III
Halcinónido		0,1	Crema	IV
Halometasona	Monohidrato	0,05	Crema, pomada	IV
Hidrocortisona	Acetato, aceponato, butirato, propionato	0,1–0,127–0,25–0,5–1,0–2,5	Crema, loción, pomada, aerosol	I
Metilprednisolona	Aceponato	0,1	Crema, solución, ungüento	III
Mometasona	Furoato	0,1	Crema, pomada, solución, ungüento	III
Prednicarbato		0,25	Crema, pomada, solución, ungüento	?
Triamcinolona	Acetónido	0,04	Crema	II

■ ¿QUÉ INDICACIONES TIENEN EN LA PATOLOGÍA ALÉRGICA OCULAR?

En este caso, aunque son muy eficaces, los corticoides se usan habitualmente en ciclos de tratamiento cortos por el riesgo de la aparición de cataratas y de elevación de la presión intraocular. Como sucede en las otras indicaciones citadas anteriormente, la vía tópica en forma de colirio o de pomada oftálmica es la preferida.

En la conjuntivitis alérgica, se recurre a la utilización de corticoides solo en casos extremos en los que no alcanzan a controlarse con los tratamientos habituales.

En la queratoconjuntivitis vernal pueden administrarse por vía tópica en dosis altas y en ciclos cortos, e incluso utilizarse la vía oral en casos de afectación intensa de ambos ojos. En cambio, en la queratoconjuntivitis atópica deben evitarse, aunque puedan aplicarse por vía tópica en ciclos muy cortos, cuando se presenten reagudizaciones intensas.

En la conjuntivitis papilar gigante no suelen utilizarse, mientras que en la blefaritis de contacto se prescriben corticoides tópicos para las lesiones dérmicas de los párpados, siguiendo las mismas pautas que en la dermatitis de contacto de otras localizaciones, teniendo en cuenta la zona y procurando que el fármaco no penetre en el ojo.

■ ¿CÓMO DEBEN ADMINISTRARSE?

Como norma general, para evitar los posibles efectos secundarios, se prefiere la vía tópica a la sistémica, valiéndose en cualquier caso de la dosis mínima eficaz y durante el menor tiempo posible.

En cuanto a las vías tópicas, se destinan para conseguir altas concentraciones, directamente, sobre el órgano diana, y así evitar o minimizar la aparición de efectos secundarios. La vía cutánea se utiliza en numerosos procesos dermatológicos de base inmunitaria o inflamatoria, ya que pueden ser aplicados en distintas formas de presentación (loción, espuma, gel, emulsión, crema, pomada, ungüento), según las lesiones tratadas. La administración tópica oftálmica debe seguirse con control oftalmológico, por los posibles efectos secundarios (infecciones, cataratas, glaucoma). La vía intranasal está indicada en el tratamiento de rinitis, sinusitis y poliposis nasal. La vía inhalada es la que más ha avanzado en las últimas décadas, tanto en cuanto a la frecuencia de su utilización, como a las mejoras técnicas de los dispositivos empleados.

■ ¿QUÉ VENTAJAS TIENE LA VÍA INHALADA?

Actualmente, la vía inhalada es la recomendada en las guías de tratamiento del asma (GINA, GEMA). En estas guías, los corticoides inhalados se incluyen, al menos como opción, desde el estadio de asma intermitente, y con posible aumento de dosis si no se logra un control suficiente de la enfermedad, gracias a lo cual se evita, en muchos casos, su administración por vía sistémica.

La distribución del fármaco por el árbol bronquial es un factor básico para su eficacia y, con este fin, se dispone de dispositivos de inhalación de polvo seco, dispositivos presurizados y nebulizadores; estos últimos, más utilizados en los niños. Los inhaladores presurizados pueden utilizarse también con la ayuda de una cámara espaciadora, lo que permite disminuir el depósito de fármaco en la boca y en la faringe.

Tanto los dispositivos DPI como los MDI son adecuados para la administración de los corticoides, siempre que la técnica de inhalación se realice correctamente. A la hora de elegir uno u otro tipo, se recomienda tener en cuenta la disponibilidad del dispositivo y la posibilidad de utilizarlo con otros fármacos, el cuadro clínico que se va a tratar, la edad del paciente y su capacidad para utilizarlo correctamente, la duración del tratamiento, el coste económico, la comodidad de uso y las preferencias del paciente y del médico.



Los corticoides inhalados se incluyen, al menos como opción, en las guías de tratamiento del asma.

■ ¿QUÉ NUEVAS PERSPECTIVAS HAY EN EL USO DE CORTICOIDES?

Las investigaciones sobre corticoides en los últimos años se han centrado fundamentalmente en el mejor conocimiento de sus mecanismos de acción, que dan lugar así al desarrollo de nuevas moléculas más eficaces y con menos efectos secundarios.

Por otra parte, se han desarrollado los denominados *corticoides blandos*, fármacos activos en el lugar de aplicación y que se inactivan rápidamente en la circulación general; entre ellos se encuentra el loteprednol, desarrollado inicialmente para uso oftálmico.

Otros fármacos en vías de desarrollo, análogos de los glucocorticoides, son los lazaroídes, que se caracterizan por su efecto neuroprotector, y los nitrosteroides, con mejores propiedades antiinflamatorias y menos efectos secundarios.

Entre los corticoides disponibles para su administración por vía inhalada, la ciclesonida cuenta con la particularidad de que una vez inhalada se activa en el árbol bronquial, con la consiguiente reducción de los posibles efectos secundarios a nivel bucofaríngeo.

También se ha ensayado la administración de corticoides transportados por liposomas, para acumular su efecto en el foco de la inflamación, consiguiendo así concentraciones mayores que las obtenidas mediante su administración por vía sistémica.

Otra línea de investigación está dirigida al desarrollo de sistemas de administración que se adapten a la secreción fisiológica pulsátil, mediante microbombas o reservorios subcutáneos, sobre todo para tratamientos sustitutivos o prolongados.

En otro orden, se siguen perfeccionando los dispositivos de inhalación, con el ánimo de conseguir que esta vía sea más eficaz, con tamaños de partículas más adecuados, y permitiendo su utilización en pacientes asmáticos con flujos inspiratorios más pequeños.

BIBLIOGRAFÍA

- BROZEK, J. L., J. BOUSQUET, I. AGACHE, A. AGARWAL, C. BACHERT, S. BOSNIC-ANTICEVICH, et al. «Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) guidelines-2016 revision». *J Allergy Clin Immunol*, 140 (2016): 950-958.
- DRESSLER, C., S. ROSUMECK, R. N. WERNER, M. MAGERL, M. METZ, M. MAURER, A. NAST, y T. ZUBERBIER. «Executive summary of the methods report for 'The EAACI/GA2LEN/EDF/WAO Guideline for the Definition, Classification, Diagnosis and Management of Urticaria. The 2017 Revision and Update'». *Allergy*, 73 (2018): 1.145-1.146.
- FOKKENS, W. J., V. J. LUND, J. MULLOL; EUROPEAN POSITION PAPER ON RHINOSINUSITIS AND NASAL POLYPS GROUP. «EP3OS 2007. European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2007». *Rhinology*, 45 (2007) 1-139.
- GEMA 5.0. *Guía española para el manejo del asma*. <http://www.gemasma.com>. (Fecha de consulta: 31 de mayo de 2020.)
- GINA 2019. *The Global Initiative for Asthma*. <https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2019/07/GINA-Spanish-2019-wms.pdf>. (Fecha de consulta: 31 de mayo de 2020.)
- LÁZARO SASTRE, M. y F. J. MUÑOZ BELLIDO. «Corticosteroides». En I. J. Dávila, I. Jaúregui, J. M. Olaguibel y J. M. Zubeldia, eds. *Tratado de alergología*. 2.^a ed., t. II. Madrid: Ergon, 2015, 449-468.

CAPÍTULO 49

La educación del paciente en el manejo de los dispositivos de inhalación

Dra. Victoria Fuentes Aparicio

Médico especialista en Alergología. Servicio de Alergia del Hospital Materno Infantil Gregorio Marañón, Madrid

Dra. Virginia Rodríguez Vázquez

Médico especialista en Alergología. Servicio de Alergia del Área Sanitaria de Santiago y Barbanza, Santiago de Compostela

RESUMEN

- La educación sanitaria abarca la adquisición de conocimientos, pero también de las habilidades y los hábitos necesarios para una participación más activa en el manejo y el control de la enfermedad. En el asma bronquial, la educación sanitaria ha demostrado mejorar el control de la enfermedad.
- Los inhaladores son dispositivos médicos diseñados para administrar la medicación en el asma y otras enfermedades pulmonares.
- Este tipo de tratamiento por vía inhalatoria permite que los fármacos incidan directamente sobre el aparato respiratorio y, de esta manera, actúen de forma más rápida, con menos dosis y disminuyendo los efectos secundarios no deseables.
- Existen principalmente dos sistemas de inhalación: nebulizadores, e inhaladores. Aunque hay diferentes dispositivos, todos tienen unos pasos comunes, que es necesario conocer para utilizarlos de manera correcta.
- El entrenamiento mejora la técnica de inhalación, lo que se traduce en una mayor eficacia del tratamiento.

■ ¿POR QUÉ EL PACIENTE ALÉRGICO DEBE RECIBIR EDUCACIÓN SOBRE SU ENFERMEDAD?

Las enfermedades alérgicas, como otras enfermedades crónicas, producen un gran impacto en los pacientes que las padecen y en su entorno familiar y social, con notable pérdida de la calidad de vida, a la vez que ocasionan dependencia del sistema sanitario y elevados costes. Diversos estudios han demostrado que la introducción de programas educativos sobre asma reduce el número de visitas médicas no programadas

y de urgencias, el porcentaje de hospitalizaciones, las pérdidas de escolarización o actividad laboral, y mejora el beneficio de los tratamientos prescritos. En definitiva, la educación en asma bronquial mejora el control de la enfermedad, mayoritariamente insuficiente según los datos disponibles (hasta en un 80 % de los pacientes el asma no está controlada), y busca que el paciente adquiera y mantenga los recursos necesarios para gestionar su enfermedad.

En las últimas décadas, internet ha inducido un cambio muy importante en la sociedad, convirtiéndose en el "vector" de la llamada era de la información. En lo refe-

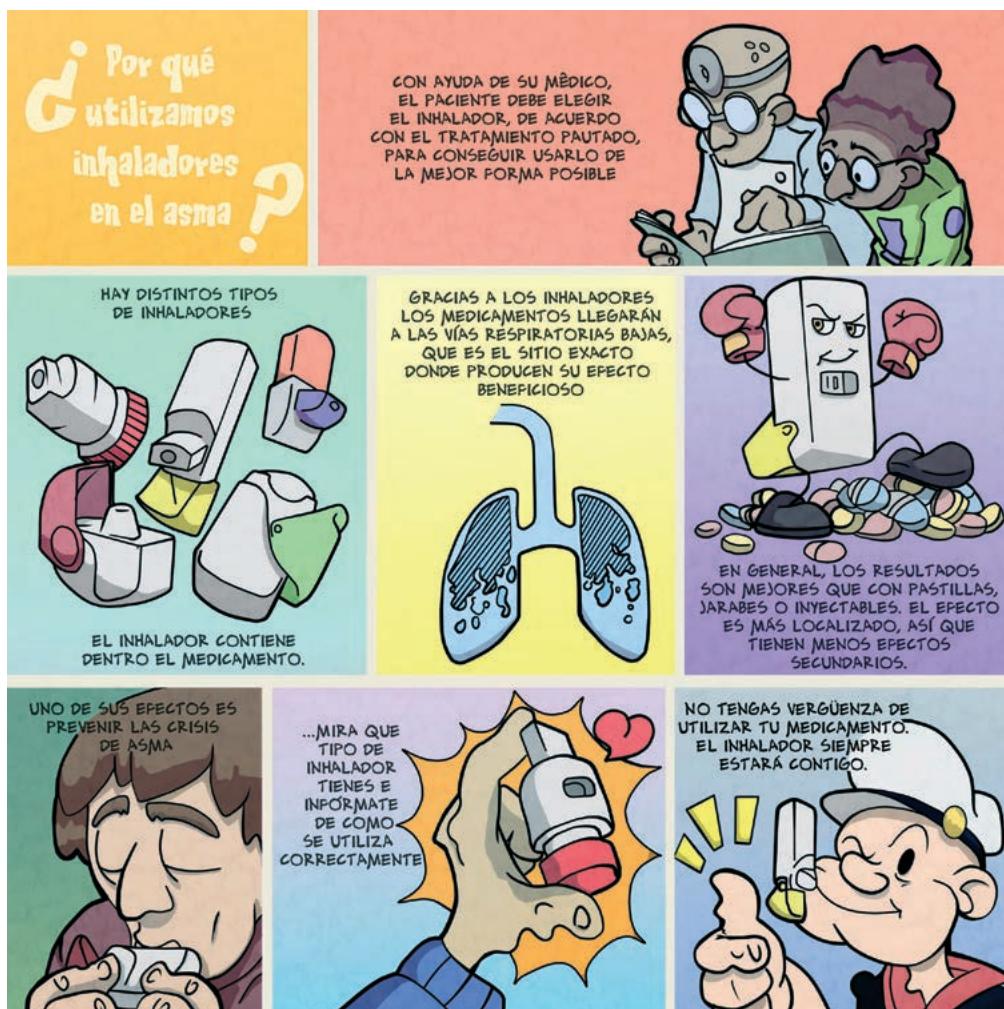


Figura 1. Imagen perteneciente al aula virtual 'Soy experto en alergia'

rente a la salud, el uso de internet ha ido aumentando hasta ocupar un lugar preferente como fuente de información. En esta nueva cultura, el profesional sanitario debe jugar un papel activo fundamental, aportando a los usuarios información sanitaria fiable y de calidad, recomendando su uso y apoyándose en estas nuevas tecnologías para la promoción de la salud. En esta línea, la Fundación de la SEAIC ha creado, en 2018, una escuela de pacientes (www.soyexpertoenalergia.es), un aula virtual centrada en el paciente alérgico y su entorno, que facilita la adquisición del conocimiento y el aprendizaje necesario para mejorar el control de las enfermedades alérgicas (figura 1).

■ ¿POR QUÉ DECIMOS EDUCACIÓN Y NO INFORMACIÓN?

La promoción de la salud es el proceso que permite a las personas incrementar el control sobre su salud

para mejorarla. Para obtener un resultado significativo en salud, la mera transmisión de información al paciente suele ser insuficiente, siendo más eficaces los métodos educativos y de aprendizaje activo. La educación o formación sanitaria abarca la adquisición de conocimientos, pero también de las habilidades y los hábitos necesarios para una participación más activa en el manejo y control de la enfermedad.

■ ¿QUÉ SON LOS INHALADORES?

Un inhalador es un dispositivo médico diseñado para administrar un medicamento en forma de aerosol, bien en forma de partículas sólidas o gotas líquidas, a través de las vías respiratorias hacia los pulmones.

En la actualidad existen distintos tipos de dispositivos inhaladores que contienen diferentes fármacos. Cada sistema de inhalación presenta una particularidad, lo que puede hacer más o menos complejo su uso.

Dependiendo del dispositivo prescrito, habrá diferencias en sus instrucciones de uso.

La terapéutica inhalada se utiliza para el tratamiento de enfermedades obstructivas de la vía aérea como el asma y otras enfermedades pulmonares.

■ ¿QUÉ VENTAJAS Y DESVENTAJAS TIENE ESTA VÍA DE ADMINISTRACIÓN?

El tratamiento por vía inhalatoria de las enfermedades broncopulmonares se desarrolló a partir de la década de 1950. Actualmente, es la forma de administración más empleada en el tratamiento de estas enfermedades.

Permite administrar fármacos que actúan directamente sobre el aparato respiratorio, lo que conlleva varias ventajas. En primer lugar, dado que el asma es una enfermedad del árbol bronquial, con este sistema se consigue que los fármacos lleguen directamente al lugar donde tienen que producir su efecto curativo, interviniendo de esta forma de una manera más rápida y eficaz. Por otra parte, permite dispensar dosis más pequeñas, disminuyendo los efectos secundarios no deseables. Por ello, siempre que sea posible, el médico indicará el tratamiento por esta vía.

El principal objetivo de utilizar medicación por vía inhalada es realizar una técnica de inhalación que asegure que los fármacos alcancen los bronquios de menor tamaño, y evite que parte del tratamiento quede depositado en el trayecto. De modo que, en pacientes como niños pequeños o ancianos esta vía puede entrañar dificultades a la hora de realizar las maniobras necesarias para asegurar la dispensación del fármaco en la vía aérea. Este problema puede minimizarse con un entrenamiento adecuado que garantice una técnica correcta.

■ ¿CÓMO MEJORAR EL ENTRENAMIENTO Y LA ADHERENCIA AL TRATAMIENTO EN ASMA?

La educación sanitaria debe incluir habilidades que el paciente precisa conocer y manejar, como las técnicas de administración de los tratamientos. En el asma este aspecto es especialmente importante, pues como avalan numerosos estudios, hasta un 70 % de los pacientes utilizan de manera incorrecta los dispositivos de inhalación, lo que repercute sustancialmente en la eficacia del tratamiento. De hecho, cuando un paciente no mejora a pesar de haber tomado las dosis indicadas por el médico, puede ser debido a que no realiza de forma acertada la técnica.

El sanitario debe conocer los diferentes sistemas de inhalación, realizar una demostración práctica, y comprobar que el paciente lo realice de manera competente. Además, para mantener este entrenamiento y evitar que se produzcan errores, la técnica debería ser revalorada en las sucesivas visitas. Es recomendable que el paciente participe en la elección del dispositivo, ya que este consenso ayuda, en muchos casos, al cumplimiento del tratamiento.

La adhesión terapéutica es el grado en que la conducta de un paciente, en relación con la toma de medicación o la modificación de hábitos de vida, se corresponde con las recomendaciones acordadas con el profesional sanitario. Los estudios nos dicen que hasta un 70 % de los pacientes con patologías respiratorias tienen una mala adherencia. Para mejorar este aspecto, en el proceso educativo es clave la comunicación entre paciente y educador, generalmente el profesional sanitario, que debe dar información simple y precisa, adecuando el tratamiento a su ritmo de vida y a las expectativas de paciente.

■ ¿EXISTEN VARIOS TIPOS DE DISPOSITIVOS PARA INHALAR FÁRMACOS?

Sí. Para aplicar los fármacos en inhalación, se utilizan actualmente diferentes sistemas, que pueden clasificarse en dos grandes grupos (figura 2):

- Nebulizadores: neumáticos y ultrasónicos.
- Inhaladores, que pueden ser:
 - Cartuchos presurizados (a presión).
 - Sistemas presurizados activados con la inspiración.
 - Inhaladores de niebla fina.
 - Dispositivos de polvo seco, unidosis o multidosis.
- Cámara espaciadora (con o sin mascarilla), para acoplar los cartuchos de los inhaladores presurizados.

■ ¿QUÉ PASOS DEBE REALIZAR EL PACIENTE PARA UNA CORRECTA INHALACIÓN?

Aunque hay diferentes sistemas, todos tienen unos pasos comunes para su correcta utilización, que son:

- Permanecer de pie o sentado para lograr la máxima expansión torácica.
- Adaptar los labios a la boquilla del dispositivo.
- Mantener la lengua en el suelo de la boca, sin que interfiera en la salida.

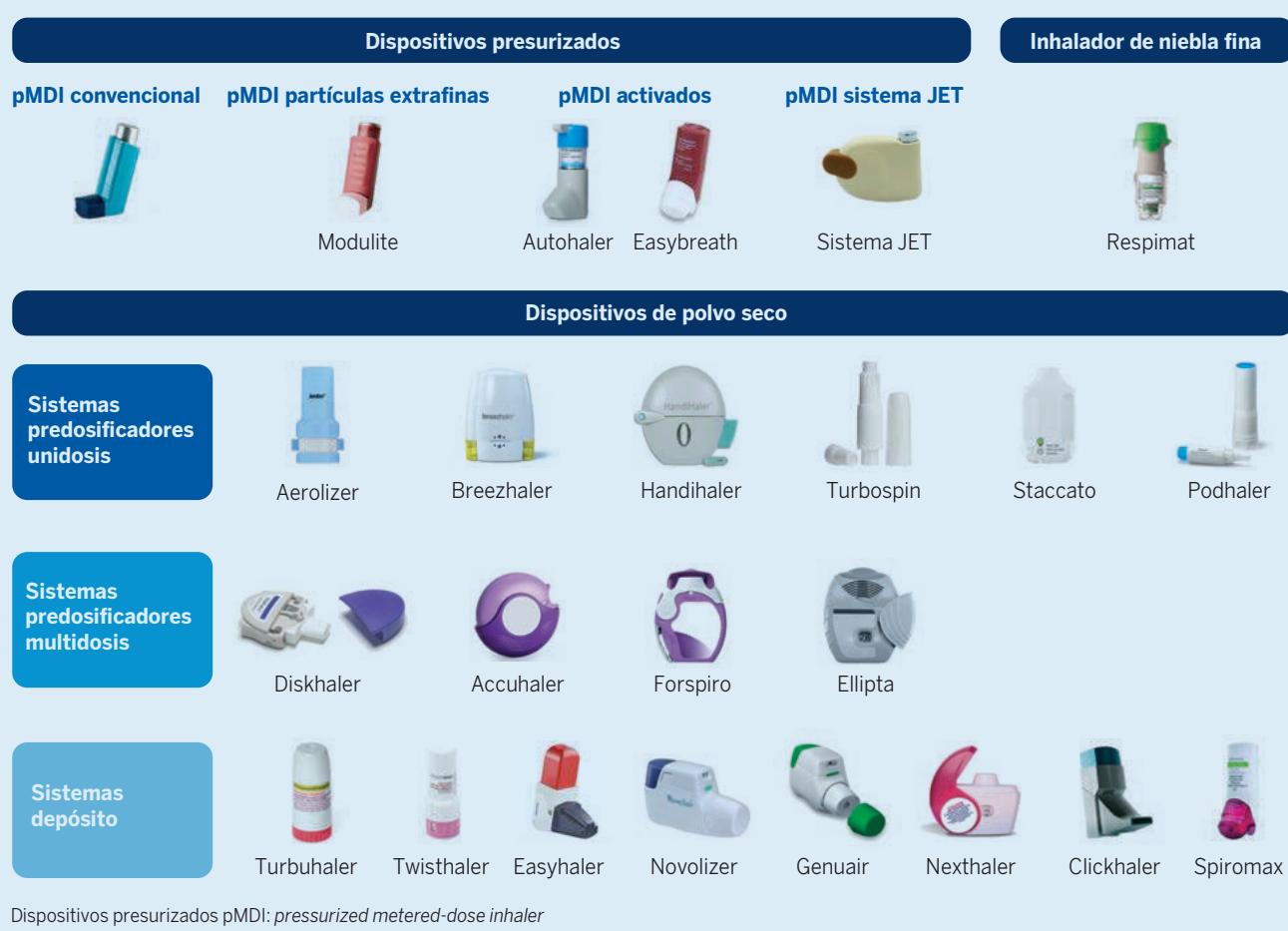


Figura 2. Tipos de dispositivos de inhalación

- Espirar lentamente inmediatamente antes de la inhalación.
- Despues de administrar el medicamento, aguantar la respiración 8-10 segundos y seguidamente espirar despacio.
- Si se necesita otra inhalación, esperar 30 segundos como mínimo.
- Enjuagar la boca sin tragar el agua, y tapar el sistema al finalizar.
- Mantener los inhaladores limpios, especialmente la zona de la boquilla y guardarlos en un lugar seco.

■ ¿QUÉ SON Y CÓMO SE UTILIZAN LOS NEBULIZADORES?

Los nebulizadores son aparatos eléctricos que transforman un líquido en aerosol y permiten la administración del medicamento, sirviéndose de un chorro de gas o mediante ultrasonidos.

El aerosol se inhala a través de una boquilla o mascarilla, respirando normalmente. Durante años se utilizaron mucho, aunque en la actualidad se utilizan con menor frecuencia porque el depósito del fármaco que se consigue es menor en el pulmón que en la faringe y la laringe.

Cuentan con un depósito para poner la medicación, al que se conecta una mascarilla por la cual se respira. Al encender el interruptor, el contenido sale en forma de vapor que el paciente debe ir respirando lenta y profundamente durante 5-10 minutos, hasta que se termina la dosis. Se necesita un volumen mínimo de medicamento. Por tanto, si la dosis tiene poco volumen, deben añadirse 2-3 ml de suero fisiológico. Tanto la medicación como el suero que se utilice deben haberse abierto en el momento de la preparación, con objeto de evitar ser contaminados. Es importante utilizar una mascarilla que se ajuste bien a la cara, para impedir que se escape medicación al aire ambiente.

Al terminar, debe limpiarse bien y poner a secar las piezas del nebulizador.

■ ¿CÓMO SE UTILIZAN LOS INHALADORES PRESURIZADOS?

Son los más populares, al ser los primeros que se generalizaron.

El inhalador en cartucho presurizado es un dispositivo que dispone de un cartucho o dispositivo cilíndrico metálico, en cuyo interior se encuentra el fármaco activo en forma sólida, mezclado en solución o suspensión con un gas propelente que se microniza a temperatura ambiente, creando así una corriente de gran velocidad. Posee una válvula que permite liberar, en cada pulsación, una dosis controlada y uniforme del medicamento.

Los inhaladores presurizados se pueden aplicar directamente por la boca o mediante una cámara espaciadora. Las cámaras facilitan la toma de la medicación y se logra prácticamente el doble de efecto. Siempre es mejor el uso de la medicación con cámara, especialmente en niños, ancianos, pacientes que sufren efectos secundarios de la medicación inhalada en la garganta, personas con dificultad de aprendizaje, y, sobre todo, en el tratamiento de las crisis de asma. Si es necesario usar el inhalador fuera de casa, en el colegio, excursiones o viajes, puede ser aceptable utilizarlo directamente. Si se dispone de cámara, siempre es preferible.

La técnica para tomar la medicación, con cámara o sin ella, es ligeramente distinta, por lo que se deben conocer las dos versiones.

■ ¿CÓMO SE USAN LOS INHALADORES PRESURIZADOS SIN CÁMARA?

Para utilizar correctamente un inhalador presurizado sin cámara, deben seguirse las siguientes instrucciones:

1. Agitar el dispositivo metálico y destaparlo. En el caso de utilizar el sistema Modulite® o Alvesco®, no es necesario agitar.
2. Cogerlo en forma de "L" con los dedos índice (arriba) y pulgar (abajo) y mantenerlo en posición vertical.
3. Expulsar todo el aire del pulmón y aplicar los labios a la boquilla.
4. Con el pecho vacío, aspirar aire lentamente por la boca, evitando que la lengua interfiera en la salida del medicamento.
5. Una vez iniciada la inspiración, presionar el aerosol una sola vez mientras se sigue inspirando profundamente.
6. Mantener la inspiración, aguantando la respiración durante 8-10 segundos, y expulsar el aire lentamente.



Inhalación del aerosol con cámara en un paciente pediátrico.

7. Retirar el inhalador de la boca.
8. Si se precisan nuevas dosis de este u otro inhalador, esperar 1 o 2 minutos entre cada una de ellas, repitiendo de nuevo todos los pasos anteriores.
9. Retirar el inhalador, taparlo y enjuagar la boca al finalizar las inhalaciones.

■ ¿QUÉ ES UNA CÁMARA DE INHALACIÓN?

Las cámaras de inhalación se diseñaron para salvar el inconveniente de coordinar la pulsación del dispositivo y la inhalación de los dispositivos presurizados. Disponen de una válvula unidireccional que se abre con la inspiración y permite el paso del medicamento. Algunas cámaras incluyen mascarillas para niños y lactantes; y algunas marcas permiten acoplar una mascarilla para adultos, lo cual es importante en discapacitados, hemipléjicos, pacientes en coma o con disminución del nivel de conciencia.

Existen varios tipos de cámaras comercializadas en España. Algunas son de plástico, otras de metal y no todas llevan mascarilla. Las hay financiadas por la Seguridad Social, y otras son abonadas en su totalidad por el paciente. Es importante conocer que no todas las cámaras son compatibles con todos los tipos de inhaladores. El médico recomendará la más conveniente en cada caso.

Las cámaras deben limpiarse periódicamente con agua y jabón, y secarse correctamente.

■ ¿CÓMO SE UTILIZAN LOS INHALADORES CON CÁMARA?

Para utilizar un inhalador con cámara, se deben seguir los siguientes pasos.

1. Destapar y agitar el inhalador y conectarlo a la cámara.
2. Expulsar todo el aire de los pulmones.
3. Acoplar bien la mascarilla cubriendo la nariz y la boca o colocar los labios alrededor de la boquilla sin taparla con los dientes ni la lengua, y manteniendo la cámara horizontal.
4. Apretar el pulsador del inhalador. La medicación se quedará flotando unos 10-15 segundos.
5. Coger aire lentamente por la boca sin parar de llenar el pecho o respirando 3-4 veces dentro de la cámara.
6. Aguantar la respiración el tiempo que se pueda y expulsar el aire lentamente.

Si hay que tomar más de una inhalación, debe esperarse un minuto y repetir después los mismos pasos. No se deben poner dos pulsaciones juntas dentro de la cámara.

Los niños que no sean capaces de mantener la respiración deben respirar fuertemente por la boquilla durante 10 segundos. Cuando son más pequeños, o no colaboran, se les debe colocar en la boquilla de la cámara una mascarilla que cubra la nariz y la boca. Se les tumba y se les aplica la mascarilla, se aprieta el pulsador y se les mantiene respirando 10-15 segundos.

■ ¿CÓMO SE USAN LOS INHALADORES PRESURIZADOS ACTIVADOS CON LA INSPIRACIÓN?

Son inhaladores con autodisparo, en los que la válvula que permite la emisión del aerosol se activa con la inspiración del paciente, por lo que no es necesaria la coordinación entre dicha inspiración y la pulsación del dispositivo. Proporcionan un mayor depósito pulmonar que los convencionales.

Deben seguirse los siguientes pasos:

1. Abrir retirando la tapa o tirando de la tapa hacia abajo según sea el dispositivo Autohaler® o Easybreath®, respectivamente.
2. Agitar y mantener en posición vertical.
3. Realizar una inspiración lenta y profunda.
4. Sellar los labios alrededor de la boquilla.
5. Inspirar lenta y profundamente y no detenerla cuando el dispositivo se dispare.

6. Aguantar la respiración durante 8-10 segundos tras retirar el dispositivo.
7. Bajar la palanca o subir la tapa, según se trate del dispositivo Autohaler® o Easybreath®, y tapar el inhalador.
8. Enjuagar la boca con agua.

■ ¿CÓMO SE UTILIZAN LOS INHALADORES DE NIEBLA FINA?

Este sistema, denominado Respimat®, comparte características de un cartucho presurizado y un nebulizador. El sistema se activa al accionar el dispositivo, pero la coordinación con la inspiración es más sencilla. Cuenta, además, con la ventaja de que no hay que agitar antes de su uso y presenta un contador de dosis. Sin embargo, el proceso de carga de la dosis puede resultar complejo para algunos pacientes.

Para su correcta utilización deben seguirse los siguientes pasos:

1. Cargar el cartucho y sujetar el inhalador en posición vertical con la tapa protectora cerrada. Girar la base en la dirección de las flechas hasta que haga "clic".
2. Abrir completamente la tapa protectora.
3. Espirar lenta y profundamente.
4. Colocar la boquilla entre los dientes y sellar los labios alrededor de la boquilla sin cubrir las válvulas de aire.
5. Presionar el botón de liberación de dosis mientras inspira lenta y profundamente. Continuar inspirando hasta llenar completamente los pulmones.
6. Retirar el dispositivo de la boca y mantener la respiración durante 8-10 segundos.
7. Expulsar el aire lentamente, mejor por la nariz.
8. Cierre la tapa protectora hasta que vuelva a utilizar el inhalador.

Como máximo 3 meses después de haber utilizado el inhalador, este debe desecharse, aunque no haya sido utilizado todo el medicamento.

■ ¿CÓMO SE UTILIZAN LOS INHALADORES DE POLVO SECO?

Los inhaladores de polvo seco son dispositivos que contienen el fármaco en forma de polvo. Se presentan en sistemas unidosis (cápsulas individuales para inhalar) o multidosis.

- Monodosis: el medicamento se encuentra en cápsulas correspondientes a una dosis. Las cápsulas



Algunos tipos de cámaras espaciadoras.

deben introducirse en el dispositivo, tras lo cual se libera el medicamento que queda listo para la inhalación.

- Multidosis: el medicamento se encuentra en un depósito y se dosifica mediante un mecanismo cada vez que se vaya a utilizar. Permiten controlar el número de dosis disponibles y se deben guardar en lugar seco.

Con el fin de utilizar correctamente un dispositivo monodosis de polvo seco, deben seguirse los siguientes pasos:

1. Ponerse de pie o sentado para permitir la máxima expansión torácica.
2. Abrir el sistema de inhalación y colocarlo en posición vertical.
3. Introducir una cápsula.
4. Cerrar el sistema de inhalación.
5. Apretar varias veces el perforador.
6. Expulsar el aire de los pulmones profundamente, manteniendo el sistema alejado de la boca.
7. Colocar la boquilla entre los labios sin taparla con los dientes ni la lengua y hacer una inspiración rápida y profunda.
8. Mantener la respiración durante 8-10 segundos.
9. Expulsar el aire lentamente. Nunca se debe espirar dentro de la boquilla.
10. Limpiar el sistema.
11. Tapar el inhalador y enjuagar la boca.

Para utilizar un sistema multidosis, se destapa el dispositivo y se carga la dosis de manera distinta para cada dispositivo. Los siguientes pasos son comunes para todos ellos:

1. Expulsar todo el aire de los pulmones.
2. Colocar la boquilla alrededor de los labios.
3. Coger el aire profunda y rápidamente, durante 8 segundos.
4. Aguantar la respiración 8-10 segundos.
5. Expulsar el aire lentamente.
6. Tapar el inhalador y enjuagar la boca.

■ ¿CÓMO SE UTILIZA EL SISTEMA SPIROMAX®?

Este inhalador presenta una tecnología diferente que proporciona un elevado grado de dispersión. Consta de un depósito para el fármaco y el excipiente unido a un separador ciclónico. Cuando se realiza la inspiración, la dosis fijada pasa a esta cámara y se produce un movimiento ciclónico, separación y circulación de las partículas de principio activo, produciéndose choques, rozamientos, y disminución de su tamaño. Se presenta en forma de polvo para inhalar en un dispositivo de inhalación portátil, y cada inhalación proporciona una dosis fija del medicamento.

Antes de utilizar el inhalador por primera vez, se debe comprobar en el indicador de dosis que hay 60



La ventaja de los nebulizadores consiste en que el paciente no hace ningún esfuerzo y no necesitan un aprendizaje especial aunque, dado su elevado precio y volumen, no se suele recurrir a ellos de forma habitual.

dosis y anotar en la etiqueta del inhalador la fecha de apertura. No agitar el inhalador antes de usarlo.

1. Sostener el inhalador con la tapa semitransparente por la parte inferior. Abrir la tapa protectora de la boquilla replegándola hacia abajo hasta oír un "clic".
2. Hacer una espiración completa, expulsando todo el aire suavemente fuera del inhalador.
3. Ajustar la boquilla entre los labios, cuidando de no bloquear las entradas de aire.
4. Inspirar energética y profundamente.
5. Aguantar la respiración durante 8-10 segundos.
6. Retirar el inhalador y expulsar el aire suavemente, cuidando de no expulsar el aire a través del inhalador.
7. Si precisa nueva inhalación, repetir los pasos anteriores.
8. Enjuagar la boca y cerrar el dispositivo con la tapa protectora.

■ ¿CÓMO SE SABE SI QUEDA MEDICACIÓN EN EL INHALADOR?

En los inhaladores presurizados, al agitar el inhalador, siempre se nota la presencia de líquido dentro, aunque se haya agotado la medicación. Algunos inhaladores disponen de un contador automático de dosis que indica cuántas dosis quedan, aunque la mayoría no lo incorporan. Si es un inhalador de uso diario, se debe apuntar la fecha en la que se comienza el envase y controlar el número de dosis que lleva. Ese número se divide entre el número de pulsaciones que se deben tomar cada día,

y el resultado es el total de días que durará el envase. Si se utiliza de forma intermitente y no se anota el número de dosis consumidas, se puede saber si le queda medicación o no poniendo el cartucho metálico dentro de un vaso de agua. Cuando está lleno, se hunde hasta el fondo. Cuanto más flote, menos medicación queda. Este método no es totalmente exacto, por lo que, si surgen dudas, lo mejor es obtener un inhalador nuevo.

Los dispositivos de polvo seco suelen tener contadores automáticos que muestran el número de dosis que quedan. Otros cuentan con una pequeña ventana cuadrada con fondo blanco que se vuelve de color rojo cuando quedan 15-20 dosis.

■ ¿CUÁL ES EL MEJOR MÉTODO PARA TOMAR LA MEDICACIÓN INHALADA?

Se debe tener en cuenta que todos los sistemas son eficaces si se utilizan de forma apropiada. A la hora de prescribir un inhalador, la decisión debe ser compartida entre el profesional sanitario y el propio paciente. El paciente debe elegir el dispositivo que le permita realizar el tratamiento pautado de la mejor forma y con el menor número de errores posibles.

Para lograr que el tratamiento tenga el mayor efecto es importante que se haga bien y con continuidad, que se cumpla el tratamiento. No se han de dejar de usar si no se lo ha indicado el médico, aunque no se tengan síntomas, ya que muchos inhaladores tienen un efecto preventivo, y reducen la inflamación de las vías aéreas, previniendo crisis futuras.

Cada método tiene sus ventajas y sus inconvenientes. En los nebulizadores, el paciente no hace ningún esfuerzo; simplemente respira a través de una mascarilla, a la cual llega la medicación inhalada. No se hace necesario un aprendizaje especial, y se puede aplicar, aunque el paciente acuse mucha dificultad respiratoria. Dado su elevado precio y volumen, no se suele recurrir a ellos de forma habitual. Pueden ser oportunos en niños pequeños que no sean capaces de utilizar otros sistemas. No son aconsejables, en cambio, para un tratamiento a largo plazo, y requieren de 5-10 minutos para su administración.

Los inhaladores presurizados son pequeños y manejables, y precisan de muy poco tiempo para su administración. Sin embargo, exigen aprender bien la técnica de uso, ya que el mayor inconveniente es la dificultad de muchos pacientes para sincronizar la pulsación con la inspiración. Esta técnica no es sencilla y se olvida con facilidad, con lo que la medicación puede ser menos eficaz de lo esperado. No menos complejo es saber si queda algo de medicación en el inhalador o está vacío.

Los dispositivos de polvo seco también son pequeños y de simple manejo, y demandan poco tiempo para su aplicación. La técnica es más fácil, pero para utilizarlos el paciente ha de ser capaz de tener cierta fuerza inspiratoria. Esto hace que sean complicados en niños de corta edad, o en momentos de mayor dificultad respiratoria, en los que el paciente casi no tiene fuerzas para respirar ni para manejar este tipo de dispositivos.

BIBLIOGRAFÍA

- ALONSO, E., et al. «Inhaladores». En *Guía de autocuidados para el asma*. Madrid: Comisión asesora del Programa regional de prevención y control del asma de la Comunidad de Madrid, Consejería de Sanidad y Consumo, Dirección General de Salud Pública y Alimentación, 2011, 79-88. <http://www.madrid.org/bvirtual/BVCM017344.pdf>.
- Aula Virtual para pacientes de la Sociedad Española de Alergología e Inmunología Clínica (SEAIC). <https://soyexpertoenalergia.es/>. (Fecha de consulta: 30 de mayo de 2020.)
- *Dispositivos y Guía de administración vía inhalatoria*. Documento elaborado por el Grupo de Productos Sanitarios de SEFH 2017. https://gruposdetrabajo.sefh.es/gps/images/stories/publicaciones/dispositivos%20de%20inhalacion_gps.pdf.
- Formación en Promoción y Educación para la Salud. Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud. Ministerio de Sanidad y Consumo, 2003.
- GEMA. *Guía Española para el Manejo del Asma. GEMA educadores: Manual del educador en asma*. http://www.seicap.es/gema-educadores_30428.pdf.
- GEMA 4.0. *Guía Española para el Manejo del Asma. GEMA para pacientes. Recomendaciones sobre asma*. Madrid: Editorial Luzán 5, 2015. http://fenaer.es/wp-content/uploads/2017/07/Guia_GEMA_pacientes.pdf.

CAPÍTULO 50

Otros medicamentos para el tratamiento de las enfermedades alérgicas

Dr. Víctor Matheu Delgado

Médico especialista en Alergología. Médico adjunto del Hospital Universitario de Canarias, Tenerife

Dra. Yvelise Barrios del Pino

Médico especialista en Inmunología Clínica. Médico adjunto del Hospital Universitario de Canarias, Tenerife

Dra. Inmaculada Sánchez Machín

Médico especialista en Alergología. Jefe de Servicio de Alergología del Hospital Universitario de Canarias, Tenerife

RESUMEN

- La adrenalina es el tratamiento de elección para las enfermedades alérgicas más graves, como la anafilaxia y el shock anafiláctico.
- Existen medicamentos complementarios a los tratamientos habituales en algunas enfermedades alérgicas: los descongestivos nasales, en el caso de la rinitis alérgica; los anti-colinérgicos para el asma alérgico, así como los antileucotrienos, indicados tanto para el asma como para la rinitis o el icatibant para el angioedema mediado por bradicininas.
- Los fármacos biológicos, y entre ellos los anticuerpos monoclonales, han revolucionado el tratamiento de algunas enfermedades alérgicas: el omalizumab (bloqueando la IgE), el mepolizumab, reslizumab y benralizumab (bloqueando la IL-5), o el dupilumab (bloqueando el receptor común a la IL-4/IL-13) son algunos de ellos. Actualmente, se trabaja en la elaboración de productos biosimilares, los cuales son parecidos, aunque de menor coste.
- El icatibant es un fármaco antagonista específico y selectivo de los receptores B2 de la bradicinina, que es un péptido que produce la dilatación de los capilares y la liberación del plasma, y a su vez una hinchazón que se llama angioedema. El icatibant ha sido aprobado para el tratamiento sintomático de las crisis agudas de angioedema hereditario en los adultos.

■ ¿CUÁNDO SE UTILIZA LA ADRENALINA?

La anafilaxia puede definirse como una reacción alérgica grave de instauración rápida y que puede conducir a la muerte del individuo. Se trata de un síndrome complejo con afectación a diferentes niveles: lesiones en piel y síntomas en los aparatos respiratorio (falta de aire), aparato digestivo (náuseas, vómitos y dolor

abdominal) y aparato circulatorio (hipotensión arterial). Su resolución y/o aparición nuevamente de sus síntomas, más o menos graves, depende en gran medida de su rápido tratamiento. Puede desencadenarse en respuesta a los agentes a los cuáles el paciente es alérgico como pueden ser los medicamentos, los alimentos o las picaduras de insectos. El tratamiento principal de estas reacciones alérgicas graves es la adrenalina.



Existe un dispositivo para la autoadministración de adrenalina, en presentaciones específicas para niños o adultos, de modo que los pacientes pueden llevarlo consigo.

■ ¿CÓMO ACTÚA LA ADRENALINA?

La adrenalina tiene efecto broncodilatador y un rápido inicio de acción. Además, tiene efecto sobre el aparato circulatorio produciendo la constricción de los vasos sanguíneos y, consecuentemente, elevando la tensión arterial, disminuida como consecuencia de la anafilaxia. Es el fármaco más eficaz para el tratamiento de la anafilaxia y de las crisis agudas de asma. Puede administrarse de diferentes maneras y debe conocerse que existe un dispositivo de autoadministración para que los pacientes puedan llevarlo consigo; existen presentaciones para niños y adultos. El personal sanitario se encargará de explicar la forma de administración de este dispositivo, así como de entrenar regularmente al paciente y/o familiares en su uso.

■ ¿QUÉ EFECTOS SECUNDARIOS PUEDE TENER LA ADRENALINA?

Pueden aparecer efectos secundarios como: taquicardia, cefalea, hipertensión, temblor, náuseas o vómitos. Presentan mayor riesgo de efectos adversos los ancianos y enfermos con otras enfermedades asociadas (problemas cardíacos, hipertensión, alteraciones del tiroides). No existen contraindicaciones absolutas para la administración de adrenalina y, en caso de reac-

ciones que amenacen la vida del individuo, los beneficios de su utilización son incuestionables.

■ ¿QUÉ SON LOS DESCONGESTIVOS NASALES?

Para el tratamiento de la obstrucción nasal se utilizan habitualmente fármacos como los antihistamínicos, las cromonas o los corticoides nasales. Sin embargo, los más conocidos son los descongestivos nasales que son vasoconstrictores simpaticomiméticos (efedrina, pseudoefedrina, fenilefrina y las zolinas tales como oximetazolina, xilometazolina y otros derivados) que producen la constricción de los vasos sanguíneos de la mucosa nasal mejorando la congestión.

■ ¿CUÁNDO DEBEN USARSE Y CUÁLES SON LOS EFECTOS ADVERSOS DE LOS VASOCONSTRICTORES?

Según documentos de consenso sobre el tratamiento de la rinitis (ARIA, Consenso internacional sobre el tratamiento de la rinitis alérgica; <https://www.euforea.eu/aria>), los descongestivos nasales pueden utilizarse en la rinitis leve como tratamiento opcional, o en la rinitis moderada-grave combinados con corticoides tópicos nasales. La asociación de los vasoconstrictores con antihistamínicos ha demostrado ser más eficaz que el antihistamínico solo, pero hay que tener en cuenta que también aumentan el número y la intensidad de las reacciones adversas.

■ ¿QUÉ EFECTOS SECUNDARIOS TIENEN LOS DESCONGESTIVOS NASALES?

Estos medicamentos pueden producir: agitación, ansiedad, taquicardia, insomnio y erupciones cutáneas. Deben prescribirse con cautela en caso de pacientes con diversas enfermedades tales como problemas cardíacos, alteraciones de tiroides o la hipertensión arterial. Otro efecto secundario frecuente es la taquifilaxia, que es una resistencia del organismo respecto a la acción del fármaco, por lo que una persona necesitaría consumir una dosis cada vez mayor para obtener el mismo resultado. Es por ello, que además ese uso prolongado tendería a producir también una rinitis medicamentosa, que consistiría en la aparición de obstrucción nasal atribuida a un fenómeno de rebote, y que supone un estado de inflamación crónica con aumento de la secreción en la mucosa nasal. Se aconseja limitar su uso a menos de 10 días en todos los casos.

■ ¿CUÁLES SON LAS INDICACIONES DE LOS FÁRMACOS ANTICOLINÉRGICOS EN EL ASMA?

El principal efecto de estos fármacos anticolinérgicos es la broncodilatación, aumentando el calibre del bronquio y disminuyendo así la resistencia al paso del aire. En los consensos internacionales se contempla su uso como medicación de alivio sintomático en el tratamiento agudo del asma, y para prevenir la broncoconstricción de forma rápida. Se puede utilizar en pacientes pediátricos, así como en pacientes que también presenten EPOC (Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica).

■ ¿CUÁL ES EL PERFIL DE SEGURIDAD DE LOS FÁRMACOS ANTICOLINÉRGICOS?

Estos medicamentos tampoco están libres de efectos secundarios y deben de tenerse en cuenta pues pueden producir sequedad de boca, nerviosismo, dolor de cabeza y, menos frecuentemente, retención urinaria, estreñimiento o alteraciones del ritmo cardíaco.

■ ¿CUÁL ES EL MECANISMO DE ACCIÓN DE LOS ANTILEUCOTRIENOS?

Los cisteinil-leucotrienos son sustancias que desempeñan un papel importante en el mecanismo que origina el asma, y participan en el proceso inflamatorio y obstructivo de las vías respiratorias. Los antileucotrienos son fármacos que inhiben la síntesis de los cisteinil-leucotrienos y/o bloquean los receptores de estos, suprimiendo los efectos deletéreos que pudieran causar en la mucosa bronquial. Existen pocas moléculas, de esta familia, comercializadas, pudiendo destacarse como más utilizada el montelukast.

■ ¿CUÁLES SON LAS INDICACIONES DEL MONTELUKAST?

En las guías de consenso de asma el montelukast se utiliza solo o en combinación con corticoides inhalados como tratamiento de mantenimiento. Puede mejorar el control de los síntomas e incluso disminuir el número de reagudizaciones asmáticas. Asimismo, puede ser útil en el asma inducida por el ejercicio y el asma asociada a intolerancia a antiinflamatorios no esteroideos. También se recomienda su uso en la rinitis alérgica asociada a asma. Se recomienda administrarse en dosis única, tanto en niños como en adultos. Está aprobado su uso en niños

a partir de los dos años y en ellos se puede administrar juntamente con la leche o con fórmulas para bebé.

■ ¿TIENEN EFECTOS SECUNDARIOS LOS ANTILEUCOTRIENOS?

Se trata de fármacos generalmente bien tolerados y no se les ha atribuido ninguna reacción adversa grave. Se han comunicado algunas reacciones leves como dolor de cabeza, náuseas, dolor abdominal, diarrea, etc. Desde que están comercializados se han notificado, con una muy reducida frecuencia, algunos otros efectos adversos: hormigueo, alteraciones del humor y/o comportamiento, mareos, somnolencia, pesadillas y tendencias suicidas.

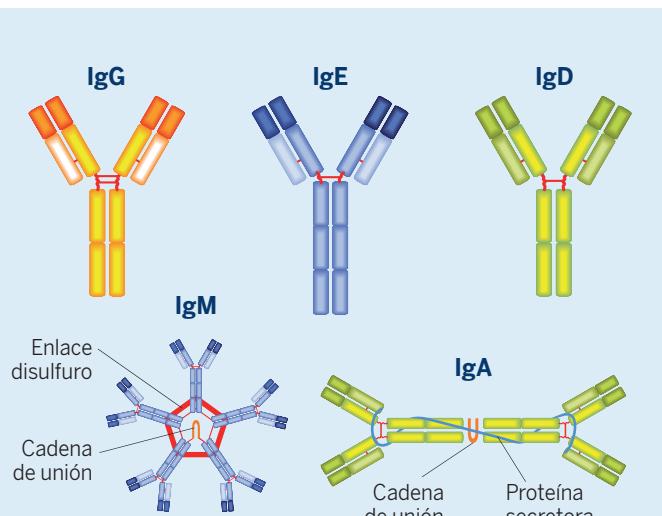
■ ¿QUÉ SON LOS FÁRMACOS BIOLÓGICOS?

Los fármacos biológicos son aquellos en los que para su fabricación se han empleado organismos vivos, sustancias procedentes de organismos vivos o moléculas derivados de estos producidas en el laboratorio. Se incluyen los sueros, antisueros e inmunoglobulinas, los anticuerpos monoclonales y las proteínas fabricadas por bioingeniería como son las proteínas de fusión.

Los sueros y antisueros son anticuerpos producidos por seres humanos (sueros homólogos) o por animales (sueros heterólogos) y se utilizan para la protección pasiva (el cuerpo del receptor no interfiere) ante, generalmente, infecciones provocadas por un agente infeccioso. Los casos más conocidos son el antisuero antitetánico para la profilaxis ante pacientes con heridas de riesgo de padecer el tétanos, el antisuero antirrábico frente a mordeduras de animales o, más recientemente, el antisuero por el SARS-CoV-2 para pacientes con COVID-19. También existen para el virus de la hepatitis B, el virus de la varicela-zóster, el citomegalovirus o el virus respiratorio sincitial. Sin embargo, también existen inmunoglobulinas humanas inespecíficas utilizadas en algunas enfermedades autoinmunes, pero también cuando existe un déficit secundario o primario de inmunoglobulinas como en el caso de las inmunodeficiencias.

■ ¿QUÉ SON LOS ANTICUERPOS MONOCLONALES? ¿PUEDEN SER ÚTILES PARA EL TRATAMIENTO DE LAS ENFERMEDADES ALÉRGICAS?

La producción de anticuerpos monoclonales (Ac Mo) ha sido un hito que ha marcado la historia de la Medicina y la Biotecnología. Su descubrimiento se hizo en el



Diferentes tipos de inmunoglobulinas: IgG, IgE, IgD, IgM e IgA.

Laboratorio del Dr. César Milstein en el *Medical Research Council* (MRC) en el año 1975. Por su desarrollo fue premiado, años más tarde (1984), con el Premio Nobel de Medicina junto al estudiante postdoctoral George Köhler. Ambos trabajaban para intentar descifrar los mecanismos de producción de la enorme diversidad que caracterizan a los Ac. Para ello necesitaban contar con una herramienta en el laboratorio que les permitiera tener diferentes Ac frente a antígenos determinados pero que tuviesen una misma especificidad, esto es, que fueran producidos por un solo clon de células.

Hasta ese momento la manera de producir un reactivo de esas características era imposible, tan solo se contaba con la posibilidad de tener Ac frente a diferentes partes del antígeno (Ag) pero polyclonales. La obtención de los Ac Mo fue posible gracias a una estrategia denominada *fusión somática y producción de hibridomas*. Básicamente consiste en un primer paso de inmunización de un ratón y obtención de los linfocitos B (células inmunitarias que se encargan de la producción de Ac) del animal. Estos linfocitos B se fusionan utilizando polietilenglicol con una línea celular proveniente de un tumor hematológico secretor de Ac, el mieloma múltiple, cuyas células tienen la característica de ser inmortales. Al fusionar estas dos células obtenemos por tanto células híbridas o hibridomas que mantienen ambas características, la producción de Ac frente a un Ag de interés y la inmortalidad de las células de mieloma. Estas células pueden ser separadas hasta individualizar cada uno de los clones celulares con las características deseadas, obteniendo de esta manera tan sutil, clones inmortales productores de un solo tipo

de Ac con una especificidad predefinida (v. infografía). Los primeros Ac Mo que se obtuvieron eran de origen murido (de ratón) y, en el año 1986, se aprobó el uso del primer Ac Mo murido con fines terapéuticos.

En la década de 1990 se desarrollaron alternativas de modificación y producción de Ac Mo que tuvieran cada vez menos origen murido y más humano. Mediante ingeniería genética es posible obtener Ac Mo quiméricos, humanizados y totalmente humanos. El objetivo de todas estas técnicas es mantener la especificidad y afinidad de los Ac, pero cada vez con menos secuencias derivadas del ratón, para mejorar así las funciones efectoras y disminuir la inmunogenicidad evitando reacciones tras la infusión. A finales de la década de 1990 se completó una nueva variante de producción de Ac Mo mediante la modificación de ratones de tal modo que estos ratones transgénicos eran capaces de producir Ig humanas. Para ello se insertó en su genoma los genes necesarios para la producción de Ac de humanos y se hizo una desprogramación de la maquinaria de producción de Ac de ratón. Así, ante una inmunización con un antígeno determinado, se obtienen Ac Mo totalmente humanos.

En este ámbito de la humanización progresiva de Ac monoclonales y la producción de los ratones transgénicos ha destacado la figura del Dr. Greg Winter, figura clave en el MRC y que ha sido premiado con el Premio Nobel de Química en el año 2018. Su descubrimiento clave ha sido la producción sintética de Ac Mo utilizando la denominada tecnología del "phage display". En palabras más sencillas, ha sido capaz de fabricar un "mini sistema inmunitario *in vitro*" capaz de producir una enorme variedad de fragmentos de Ac que pueden además ser evolucionados y mejorados en un tubo de ensayo. Esta producción totalmente sintética permite incluso la obtención de Ac Mo frente a sustancias tóxicas que de otra manera no podrían haberse obtenido con la técnica clásica. Esta tecnología fue utilizada en el desarrollo del adalimumab (Humira®).

La evolución de las diferentes tecnologías para la producción de Ac Mo ha ocupado una parte fascinante en la carrera científica en el campo de la Inmunología del final del siglo XX que permanece aún hoy. Las consecuencias económicas derivadas de estos descubrimientos han tenido muy diferentes enfoques, desde el más generoso de César Milstein que rechazó patentar y obtener beneficio económico personal, hasta los inmensos beneficios que múltiples compañías de biotecnología han sabido potenciar. Los beneficios en salud que su uso ha permitido trascienden de cualquier cuestión filosófica y solo nos queda admirar fascinados su potencial no solo en el campo de la terapéutica, sino en la del diagnóstico de laboratorio y por imagen, y más básico de la investigación biomédica.

Tabla 1. Tipos y nomenclatura de los fármacos biológicos

Nombre	Diana	Origen	Tipo de molécula
XXX	L(i) = sistema inmunitario S(o) = hueso T(u) = tumor	U= humano O = ratón A = rata	Mab = anticuerpo monoclonal Cept = proteínas de fusión Kinra = antagonista de receptor de interleuquina
	K(i) = interleuquina C(i) = cardiovascular F(u) = hongos V(i) = virus B(a) = bacteria Tox(a) = toxina	Zu = humanizado E = hámster I = primate Xi = químérico (humano-ratón) Axo = rata/ratón Xizu = combinación de cadenas humanizadas y químéricas	Kin = sustancia tipo interleuquina

■ ¿QUÉ ES LA ANTI-IgE?

El sistema inmunitario cumple diferentes funciones, entre las que se encuentra la defensa del organismo frente a agentes externos desconocidos que pudieran ser perjudiciales. Puede reaccionar de muchas maneras y ocasionar diferentes reacciones de hipersensibilidad. En las denominadas reacciones de hipersensibilidad de tipo I o inmediatas, tras un primer contacto con el agente externo se produce como respuesta una inmunoglobulina, la IgE. Esta IgE se unirá a células que contienen mediadores capaces de desencadenar un fenómeno inflamatorio; ante un segundo contacto con el agente externo, este, se unirá a la IgE fijada a las células liberándose gran cantidad de sustancias causantes de los síntomas clínicos en las enfermedades alérgicas. La identificación del papel que la IgE puede tener en el desarrollo de algunas enfermedades alérgicas la han convertido en una diana para estrategias terapéuticas.

El omalizumab se trata de un anticuerpo dirigido contra la inmunoglobulina E para inhibir la respuesta del sistema inmunitario a la exposición de alérgenos. Impide la unión de la IgE con su receptor, evitando la liberación de sustancias implicadas en los fenómenos inflamatorios y el consecuente daño tisular. La nomenclatura de los fármacos biológicos sigue una estructura predeterminada. En primer lugar, aparece el nombre, que en el caso del "oma-li-zu-mab" el nombre es "oma". A continuación, se indica la diana en sistema inmunitario (en este caso "li"). Seguidamente el origen (en el caso de origen humanizado "zu"). Finalmente, el tipo de molécula (en este caso es un anticuerpo monoclonal y por ello es "mab", del inglés *monoclonal antibody*) (tabla 1).

■ ¿CUÁLES SON LAS INDICACIONES DEL OMALIZUMAB?

El omalizumab está indicado, actualmente, en el tratamiento del asma alérgico o mediado por IgE de grado moderada-grave y que no está bien controlada con tratamientos convencionales. En muchas ocasiones, con el uso del omalizumab no solo se consigue la mejoría clínica del paciente, sino que además se logra reducir el uso de medicación (principalmente los corticoides). Aunque inicialmente fue aprobado su uso únicamente en adultos y niños mayores de 12 años, actualmente se están realizando estudios con niños a partir de los 6 años de edad. Asimismo, el omalizumab está indicado en la urticaria crónica espontánea en pacientes mayores de 12 años. Ocasionalmente, el omalizumab se ha utilizado para indicaciones para las que no fue diseñado e investigado en su origen: tratamiento adyuvante de alergia a alimentos como puede ser la inmunoterapia oral, tratamiento de soporte para inicio de vacunas de alto riesgo con veneno de himenópteros, adyuvante en la desensibilización en caso de alergia a medicamentos, dermatitis atópica, rinitis alérgica, etc.

■ ¿EL OMALIZUMAB ES UN FÁRMACO SEGURO?

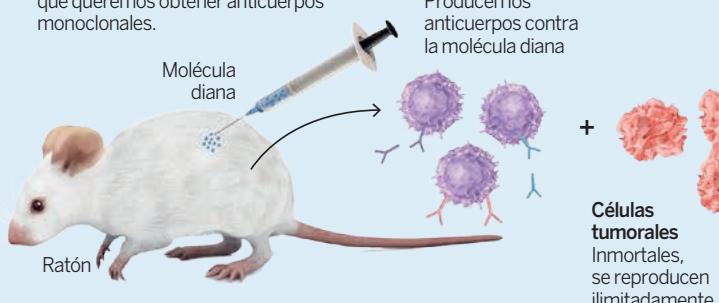
Se trata de un fármaco, en general, bien tolerado por la mayoría de los pacientes. Aun así se han descrito diversas reacciones adversas en relación a su uso. Se han comunicado reacciones anafilácticas o anafilactoides, reacciones locales en el punto de inyección o exantemas cutáneos. El fármaco se administrará en un centro hospitalario quedando el paciente en observación el tiempo que considere su médico responsable.

Anticuerpos monoclonales para tratar las alergias

CÓMO SE FABRICAN

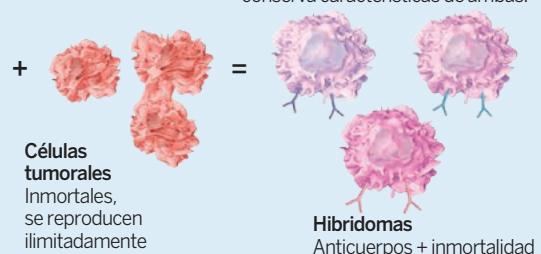
1. PRODUCCIÓN DE CÉLULAS B

Se inyecta la molécula diana, para la que queremos obtener anticuerpos monoclonales.



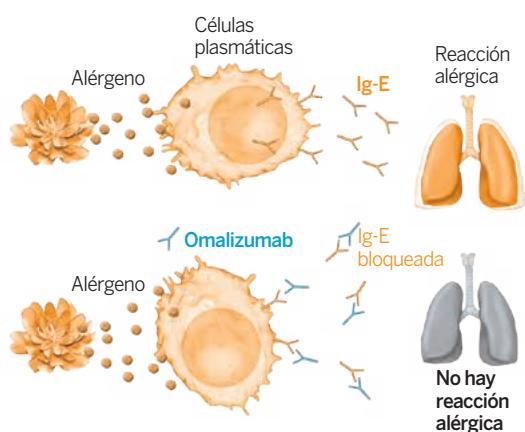
2. FUSIÓN DE CÉLULAS

Se fusionan dos tipos de células para obtener un híbrido que conserva características de ambas.



OMALIZUMAB

Es un anticuerpo monoclonal que bloquea la inmunoglobulina E, responsable de las reacciones alérgicas



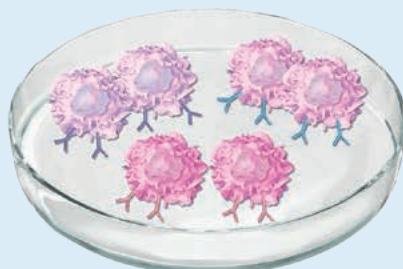
Aplicaciones del Omalizumab

● Indicaciones oficiales ● Otros usos



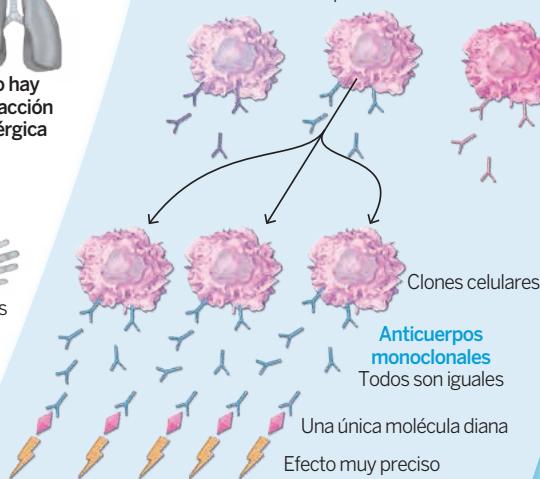
3. CRECIMIENTO

Cultivo para conseguir un mayor número de hibridomas



4. SELECCIÓN

Cada célula se individualiza para tener una sola línea que fabrica un mismo anticuerpo



Infografía:
Fundamentum

■ ¿QUÉ FÁRMACOS BIOLÓGICOS SE PUEDEN UTILIZAR PARA EL TRATAMIENTO DE LA DERMATITIS ATÓPICA?

El dupilumab es un anticuerpo monoclonal capaz de inhibir la señalización de la interleucina-4 y la interleucina-13. Ambas interleucinas son claves en la respuesta inflamatoria Th2, que causa la dermatitis atópica y la disfunción de la barrera cutánea. El dupilumab suprime esta vía de inflamación, mejora tanto los marcadores de inflamación local como sistémicos y mejora la función de barrera de la piel, aumenta las proteínas relacionadas con el metabolismo de lípidos, la diferenciación cutánea y la adhesión de una célula a otra, desde la cuarta semana de su administración. El dupilumab es el primer producto biológico aprobado para el tratamiento de la dermatitis atópica.

Sus indicaciones en la actualidad son la dermatitis atópica moderada-grave, asma grave eosinofílica y rinosinusitis crónica con poliposis nasal, siempre que no se puedan controlar con las terapias habituales.

■ ¿CÓMO SE ADMINISTRA EL DUPILUMAB?

El dupilumab se presenta en agujas precargadas de un solo uso, para administración subcutánea. Es decir, en el tejido celular subcutáneo, justo debajo de la piel, como se hace con la insulina o heparina. Por ello, tras las primeras dosis y con un entrenamiento apropiado, el propio paciente o su cuidador puede administrárselo en su domicilio.

■ ¿QUÉ EFECTOS ADVERSOS PRESENTA EL DUPILUMAB?

En general es un fármaco bien tolerado, pero cualquier síntoma que se presente asociado a su uso debe comunicarse a su médico. Se han descrito: conjuntivitis, herpes oral, eosinofilia (aumento de los eosinófilos —un tipo de leucocito— en la sangre), cefalea, prurito ocular, blefaritis (inflamación de los párpados) y reacciones cutáneas en el lugar de la inyección.

■ ¿QUÉ FÁRMACOS BIOLÓGICOS HAY DISPONIBLES PARA TRATAR LAS ENFERMEDADES ALÉRGICAS CON PREDOMINIO DE EOSINÓFILOS?

Actualmente, se dispone de tres medicamentos capaces de bloquear la interleucina 5. Se trata de los

anticuerpos monoclonales: mepolizumab, reslizumab y benralizumab. Están indicados en pacientes con asma eosinofílica grave, no controlada a pesar de tratamiento habitual a dosis altas.

Han demostrado un efecto beneficioso y superior al compararlo con placebo, en la reducción de exacerbaciones, mejoría de la función pulmonar y cuestionarios de calidad de vida.

Ha de tenerse en cuenta que, a pesar de seguir un tratamiento apropiado con las terapias convencionales, existe un porcentaje de asmáticos que no consigue controlar sus síntomas de forma adecuada. Por ello se han desarrollado las llamadas *terapias biológicas*, que consisten en anticuerpos monoclonales capaces de dirigirse a dianas específicas en la cadena inflamatoria que origina el asma. Pero, el tipo de inflamación que constituye la causa del asma no es el mismo en cada paciente, y estas terapias biológicas son muy específicas. Por ello es preciso discriminar el perfil individual de inflamación de cada paciente asmático, antes de prescribir este tipo de terapias.

■ ¿ES ÚTIL EL ICATIBANT PARA LAS TRATAR EL ANGIOEDEMA POR BRADICININAS?

El icatibant es un fármaco antagonista específico y selectivo de los receptores B₂ de la bradicinina. La bradicinina es una hormona peptídica que se produce localmente en los tejidos, muy frecuentemente en respuesta a un traumatismo. La bradicinina incrementa la permeabilidad vascular, dilata los capilares y contrae la musculatura lisa. También juega un papel importante como mediador del dolor. El exceso de bradicinina es el responsable de los síntomas típicos de la inflamación, como hinchazón, enrojecimiento, calor local y dolor. Estos síntomas son mediados por la activación de los receptores B₂ de la bradicinina.

Ha sido aprobado por la Comisión Europea para el tratamiento sintomático de las crisis agudas de angioedema hereditario en adultos (con deficiencia del inhibidor de la esterasa C1).

Es un fármaco potente que se autoadministra y que se utiliza en los procesos agudos y que presenta un buen perfil de seguridad con algunos efectos adversos comunes al resto de medicaciones tales como mareo, cefalea, náuseas, erupciones cutáneas, prurito, urticaria y, ocasionalmente, aumento de transaminasas.

■ ¿QUÉ ES UN MEDICAMENTO BIOSIMILAR?

Biosimilar es un término utilizado para describir versiones derivadas de productos biofarmacéuti-

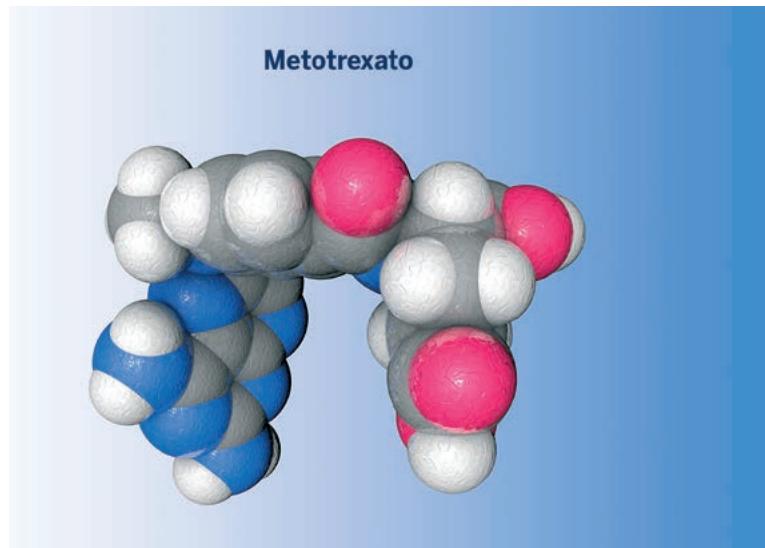
cos desarrollados tras la expiración de la patente de exclusividad que tenía la compañía que lo patentó. Sin embargo, un medicamento biológico no puede ser producido o copiado como un medicamento químico convencional, debido a que estos compuestos tienen una estructura de gran complejidad, siendo además extremadamente sensibles a cambios en los procesos de fabricación. Para ello, se debe de tener acceso al clon de las células de origen, al banco de células original y al proceso exacto de elaboración y purificación. Su costo es mucho menor que el del producto original lo cual los hace asequibles a una población mayor. Pero, para su uso y aprobación en países como España el producto biosimilar debe ser aprobado oficialmente por organismos reguladores antes de su empleo e idealmente debe haber sido sometido a los mismos pasos evaluativos de seguridad y eficacia que el producto original.

■ ¿QUÉ OTROS FÁRMACOS INMUNOMODULADORES SE UTILIZAN EN LAS ENFERMEDADES ALÉRGICAS?

Los inmunomoduladores son medicamentos cuyo objetivo principal es tratar de modificar diversas funciones del sistema inmunitario. Se clasifican en distintos grupos: citostáticos (metotrexato, ciclofosfamida, azatioprina), bloqueantes de las inmunofilinas (ciclosporina, tacrolimus), citocinas (factores de crecimiento de colonias, interferones), antagonistas de los receptores de citocinas (etanercept, anakinra), anticuerpos: monoclonales, policlonales, vacunas o corticoides. Se utilizan en algunas enfermedades alérgicas a pesar de no formar parte de los tratamientos de primera línea. Pueden utilizarse como fármacos secundarios en patologías de base alérgica que no se han logrado controlar con el tratamiento habitual, o incluso, como medicación "ahorradora de corticoides".

■ ¿QUÉ ES EL METOTREXATO? ¿TIENE UTILIDAD EN LAS ENFERMEDADES ALÉRGICAS?

El metotrexato es un fármaco capaz de reducir el grado de inflamación, por un mecanismo relacionado con el metabolismo del ácido fólico, una vitamina necesaria para el crecimiento de las células. Debido a su modo de acción se utiliza, asimismo, como fármaco inmunosupresor en enfermedades reumatólogicas y algunos tumores. En enfermedades de etiología alérgica, como la dermatitis atópica y/o asma, se contem-



Estructura molecular del metotrexato. Los átomos se representan como esferas con codificación de color: carbono (gris), oxígeno (rosa), nitrógeno (azul), hidrógeno (blanco).

pla la utilidad de fármacos de este tipo. Se reservan para fases graves o mal controladas de la enfermedad, cuando con los medicamentos de primera línea no se obtiene una respuesta óptima.

■ ¿QUÉ EFECTOS SECUNDARIOS TIENE EL METOTREXATO?

Los efectos secundarios más frecuentes son alteraciones gastrointestinales (dolor abdominal, náuseas, vómitos), lesiones cutáneas, fiebre, dolor de cabeza, cansancio y dificultad de concentración. También, se han descrito efectos tóxicos en distintos órganos (pulmones, hígado) y en células sanguíneas. Antes de comenzar a utilizarse se realiza un estudio analítico completo y se monitorizan algunas determinaciones durante el curso del tratamiento que condicionarán el ajuste de las dosis e incluso, en determinadas ocasiones, supondrán la retirada del fármaco. Se trata de un medicamento contraindicado durante el embarazo y cuando existe enfermedad hepática; otras contraindicaciones relativas son algunas enfermedades renales y/o pulmonares.

■ ¿QUÉ ES LA CICLOSPORINA?

La ciclosporina es un medicamento inmunosupresor que disminuye la acción del sistema inmunitario,

que es un mecanismo de defensa de nuestro organismo frente a sustancias extrañas como microorganismos que pueden causar infecciones; también se utiliza para evitar el rechazo de órganos trasplantados. En algunas personas el sistema inmunitario no es capaz de distinguir entre el tejido propio y el extraño, pudiendo destruir sus propias células y tejidos, lo que daría origen a enfermedades autoinmunes. En estos casos la ciclosporina disminuye la destrucción del propio organismo.

Además de estar indicado en esas enfermedades, se puede utilizar para cuadros de dermatitis grave, incluyendo la dermatitis atópica, así como en algunos casos de urticaria idiopática o autoinmune crónica grave que no respondan satisfactoriamente a otros tipos de tratamiento queratoconjuntivitis alérgica o atópica. En España está comercializada en las formas orales e intravenosas. En las formas de colirio se realizan como fórmula magistral en los departamentos de Farmacia Hospitalaria. Deberán hacerse de manera periódica análisis de sangre para controlar la eficacia del tratamiento y la posible aparición de efectos adversos que solo suelen ser transitorios y producirse cuando se usan dosis altas. La ciclosporina puede producir daños en el riñón, hipertensión arterial, excesivo crecimiento de pelo, fatiga, inflamación de las encías, náuseas, alteraciones en el hígado y sensación de quemazón en manos y pies. Raramente puede producir debilidad muscular, infecciones y anemia.

■ ¿QUÉ ES EL ÁCIDO TRANEXÁMICO PARA EL ANGIOEDEMA?

El ácido tranexámico es un inhibidor de la fibrinólisis que se utiliza para controlar la hemostasia cuando la fibrinólisis contribuye al sangrado. El ácido tranexámico es unas 10 veces más potente *in vitro* que el ácido aminocaproico siendo un inhibidor competitivo de la activación del plasminógeno, y a concentraciones mucho más altas, un inhibidor no competitivo de la plasmina. Sus indicaciones son la prevención de las hemorragias después de una extracción dental en pacientes con hemofilia, el tratamiento y la profilaxis de las hemorragias asociadas a una fibrinólisis excesiva tras una cirugía, la menorragia (menstruaciones intensas y prolongadas) y el angioedema hereditario. Entre sus efectos adversos están las alteraciones gastrointestinales (náuseas, vómitos y diarreas), cardiovasculares (como malestar e hipotensión, trombosis venosa o arterial en cualquier localización) y, muy raramente, alteraciones del sistema nervioso (convulsiones).

■ ¿SE USA EL DANAZOL PARA EL ANGIOEDEMA HEREDITARIO O ADQUIRIDO?

El danazol es un esteroide sintético el danazol derivado de la etinilestosterona con propiedades antiestrogénicas que reduce de forma indirecta la producción de estrógenos mediante sus efectos sobre la pituitaria, donde disminuye la secreción de la hormona estimulante del folículo y de la hormona luteinizante. El danazol también se une a los receptores estrogénicos y a otros receptores hormonales, lo que le confiere una cierta actividad anabólica, antiestrogénica y débilmente androgénicas. El danazol se utiliza en el tratamiento de la endometriosis, en el tratamiento paliativo de la enfermedad fibroquística de la mama y en pacientes con angioedema hereditario de cualquier tipo, tanto en hombres como en mujeres, en los que disminuye la frecuencia de los ataques.

■ ¿QUÉ EFECTOS ADVERSOS PUEDE TENER EL USO DE DANAZOL?

Pueden producirse efectos androgénicos durante el tratamiento con danazol como aumento de peso, acné vulgar, seborrea, hirsutismo, edema, alopecia, faringitis y voz más grave. También pueden producirse efectos hipoestrogénicos durante el tratamiento que se manifiestan por irregularidades en la menstruación, hemorragias, reducción del tamaño de las mamas, cambios o alteraciones de la ovulación, sequedad marginal, sofocos, fluctuaciones emocionales y diaforesis. La mayoría de estos efectos son reversibles.

■ ¿QUÉ ES LA DAPSONA PARA LA URTICARIA FÍSICA POR PRESIÓN?

La dapsona es un antibiótico bacteriostático de amplio espectro perteneciente al grupo de las sulfamidas utilizado para tratar microorganismos en infecciones de la piel. Se utiliza junto con otros antimicrobianos en infecciones como la causada por la lepra (*Mycobacterium leprae*) y en la prevención (profilaxis) de neumonía por *Pneumocystis jirovecii* en pacientes con VIH o junto con la pirimetamina en el tratamiento de la malaria (*Plasmodium falciparum*).

La dapsona está recomendado por su eficacia en enfermedades crónicas, y dermatosis neutrofílicas, eosinofílicas o autoinmunes. En la urticaria por presión, en la que la presión en la piel produce manchas y habones que pueden provocar prurito, quemazón o dolor durante 3-4 horas hasta unos días, la dapsona

se ha mostrado eficaz en el tratamiento y la evitación de nuevos brotes.

■ ¿QUÉ EFECTOS ADVERSOS PUEDE TENER LA DAPSONA?

Los efectos adversos pueden ser anorexia, fiebre, trastornos sanguíneos como la methemoglobinemia, la hemólisis (rotura de los glóbulos rojos) y agranulocitosis (falta de células "de defensa"), erupciones cutáneas, hepatitis tóxica, molestias gastrointestinales, cansancio, mareos, náuseas, neuropatía periférica con dolor en las piernas y la espalda y debilidad, cefalea, palidez, manifestaciones de reacciones alérgicas, psicosis y toxicidad renal.

■ ¿QUÉ ES LA DOXEPINA PARA LA URTICARIA CRÓNICA?

La doxepina es un antidepresivo tricíclico que utiliza para el tratamiento de la depresión y/o ansiedad. Su efecto ansiolítico se hace evidente en la primera semana del tratamiento, mientras que la respuesta anti-depresiva puede retrasarse 2-4 semanas. La doxepina tiene un componente anticolinérgico y efectos sedantes, aunque estos no son pronunciados como con la amitriptilina. Se cree que su efecto más importante es incrementar las acciones de la norepinefrina y de la serotonina bloqueando la recaptación de varios neurotransmisores en la membrana neuronal. Se pueden producir diversos grados de sedación debido a la fuerte afinidad de la doxepina hacia los receptores H1 de la histamina. La acción antiprurítica de la doxepina se cree que es secundaria al bloqueo de los receptores H1. La actividad anticolinérgica es moderada y puede ser responsable de la inhibición de la micción en el tratamiento de la enuresis. Después de su ingestión oral la doxepina es absorbida desde el intestino y las concentraciones plasmáticas máximas se alcanzan en aproximadamente 2 horas.

■ ¿QUÉ EFECTOS ADVERSOS TIENE LA DOXEPINA?

La somnolencia ocurre en más del 20 % de los pacientes. Algunos pacientes ancianos presentan excitación, ansiedad y confusión, así como cambios emocionales, fatiga, cefaleas. También puede ocurrir reacciones adversas periféricas sobre el sistema nervioso y temblor. En raras ocasiones, pueden ocurrir



La hidroxicloroquina es un fármaco antimalárico que se utiliza para el tratamiento del lupus; presenta múltiples modos de acción y células sobre las que actúa.

síntomas extrapiramidales tanto en pacientes jóvenes como en ancianos. También puede haber manifestaciones oculares de las acciones anticolinérgicas (visión borrosa debido a cicloplejia, midriasis, hipertensión ocular) y manifestaciones gastrointestinales de actividad anticolinérgica como boca seca (xerostomía), estreñimiento, retención urinaria, ileo paralítico, dolor abdominal o calambres, náuseas/vómitos, anorexia, diarrea e ictericia, así como síntomas de disfunción sexual.

■ ¿QUÉ EFECTO PRODUCE LA HIDROXICLOROQUINA EN LA URTICARIA?

La hidroxicloroquina es un fármaco antimalárico que se utiliza para el tratamiento de la artritis reumatoide y del lupus; presenta múltiples modos de acción y células sobre las que actúa. En algunas ocasiones se ha utilizado como tratamiento adyuvante en pacientes muy seleccionados con urticaria crónica espontánea y en urticaria-vasculitis con resultados discretos y siempre como terapia de ayuda. Sus efectos adversos más frecuentes se encuentran problemas oculares, convulsiones, debilitamiento del músculo cardíaco (cardiomielitis), erupciones leves, pero también reacciones cutáneas graves, anemia, leucopenia o agranulocitosis y problemas hepáticos.

BIBLIOGRAFÍA

- DE SILVA, D., G. ROBERTS, M. WORM, y A. MURARO; EAACI Food Allergy and Anaphylaxis Guidelines Group. «EAACI anaphylaxis guidelines: systematic review protocol». *Clin Transl Allergy*, 10 (2020): 14.
- KARIYAWASAM, H. H., L. K. JAMES, y S. B. GANE. «Dupilumab: clinical efficacy of blocking IL-4/IL-13 signalling in chronic rhinosinusitis with nasal polyps». *Drug Des Devel Ther*, 14 (2020): 1.757-1.769.
- KÖHLER, G., y C. MILSTEIN. «Continuous cultures of fused cells secreting antibody of predefined specificity. 1975». *J Immunol*, 174 (2005): 2.453-2.455.
- LIANG, S. E., R. HOFFMANN, E. PETERSON, y N. A. SOTER. «Use of dapsone in the treatment of chronic idiopathic and autoimmune urticaria». *JAMA Dermatol*, 155 (2019): 90-95.
- SAINI, S. S., y A. P. KAPLAN. «Chronic spontaneous urticaria: The devil's itch». *J Allergy Clin Immunol Pract*, 6 (2018): 1.097-1.106.
- WINTER, G., y W. J. HARRIS. «Humanized antibodies». *Trends Pharmacol Sci*, 14 (1993): 139-143.

CAPÍTULO 51

La medicina complementaria y alternativa en Alergología

Dra. Alicia Barra Castro

Médico especialista en Alergología. Investigadora del Instituto Ramón y Cajal para la Investigación Sanitaria. Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid

Dra. Irene García Gutiérrez

Médico especialista en Alergología. Facultativo del Servicio de Alergología del Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid

Dra. María Belén de La Hoz Caballer

Médico especialista en Alergología. Jefe de Servicio de Alergología del Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid

Profesora asociada del Departamento de Medicina de la Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud de la Universidad de Alcalá de Henares

RESUMEN

- En los países occidentales, por razones históricas y culturales, los enfoques médicos que difieren del tratamiento convencional se agrupan bajo el término de medicina complementaria y alternativa. La medicina integrativa combina la medicina científica con terapias alternativas.
- La naturaleza crónica y potencialmente amenazante para la vida de algunas enfermedades alérgicas, como el asma grave, o de la anafilaxia, así como la ausencia de terapias definitivas preventivas o curativas, hace que muchos pacientes busquen ayuda en la medicina complementaria y alternativa.
- Los métodos más empleados de medicina complementaria y alternativa para el tratamiento de las enfermedades alérgicas son: la homeopatía, la acupuntura, la medicina tradicional china a base de plantas y el yoga.
- Las recomendaciones para el uso de la medicina complementaria y alternativa han de basarse solo en pruebas rigurosas de eficacia y seguridad, derivadas de estudios de alta calidad científica, como ocurre con todos los medicamentos previamente a su comercialización.
- Considerando la evidencia científica actual, aportada por los ensayos clínicos correctamente diseñados, no se ha podido demostrar una clara eficacia de la medicina complementaria y alternativa en el tratamiento de las enfermedades alérgicas.

■ ¿QUÉ ES LA MEDICINA COMPLEMENTARIA Y ALTERNATIVA?

En los países occidentales, por razones culturales e históricas, los enfoques médicos que difieren del tratamiento convencional se agrupan bajo el término

de medicina complementaria y alternativa. Algunas de estas técnicas comparten una historia milenaria y representan la medicina habitual en muchos países. La denominación medicina complementaria y alternativa (MCA) no lleva implícita una consideración peyorativa, por lo que se prefiere a otros sinónimos o denomina-

Tabla 1. Técnicas de medicina complementaria y alternativa

Técnicas
Homeopatía
Técnicas físicas y ambientales
Cambios en la dieta y suplementos
Terapias sistemáticas
Terapias comportamentales

ciones como medicina tradicional o medicina sin evidencia científica, que se han ido utilizando. Las técnicas complementarias-alternativas son usadas tanto para el tratamiento como para el diagnóstico, a pesar de la evidencia limitada de su utilidad en la práctica clínica, en determinados casos.

Se conocen numerosas técnicas de MCA, y el número ha aumentado mucho en los últimos años (tabla 1).

En EE. UU. más del 20 % de población presenta patología relacionada con la atopia como el asma, la rinitis alérgica y la dermatitis atópica y al menos un 42 % (adultos y niños) han empleado en alguna ocasión medicina complementaria y alternativa. La popularidad de estas terapias es incluso mayor en los países europeos. Por ejemplo, la homeopatía está en algunos países —Francia, Alemania— cubierta parcialmente por la Seguridad Social. Una revisión sistemática obtuvo una prevalencia entre el 0,3 % y el 86 % (España 15-47 %). Aproximadamente el 30 % de los pacientes europeos con enfermedades alérgicas reconocen haber usado técnicas de MCA. En poblaciones seleccionadas de pacientes, la frecuencia de casos alcanza el 50 %.

En España, la Subdirección General de Relaciones Profesionales del Ministerio de Sanidad comunicó que mientras las medicinas alternativas no estén reguladas académicamente por el Ministerio de Educación, no se podrán considerar como especialidades profesionales sanitarias. En la legislación española en vigor, las medicinas complementarias y alternativas no están cubiertas por la Seguridad Social.

Actualmente, está en auge el concepto de "Medicina integrativa", conocida también como medicina integrada y salud integrativa, que combina la medicina científica con terapias alternativas. Quienes la practican plantean que las enfermedades son desequilibrios, y

que el enfoque consiste en restablecer el equilibrio más que combatir la enfermedad.

■ ¿QUÉ DIFERENCIA LA MEDICINA CONVENCIONAL DE LA MCA?

A diferencia de la mayoría de las técnicas empleadas en MCA, la medicina convencional es una medicina basada en la evidencia, es decir, en el conocido *método científico*, en ensayos clínicos, que permiten comparar objetivamente los resultados de los diversos tratamientos. Un ensayo clínico es una evaluación experimental de un producto, sustancia, medicamento, técnica diagnóstica o terapéutica que, con su aplicación a seres humanos, pretende valorar su eficacia y seguridad. El ensayo clínico de un fármaco es una prueba científica aceptada por el enfermo y amparada por la ley. Los sujetos (pacientes, en la mayoría de los casos) son asignados de forma aleatoria (al azar) a las distintas intervenciones que se comparan. El elemento esencial del ensayo es la existencia de un grupo de comparación (o grupo control), que permite probar si la nueva intervención (p. ej., un nuevo fármaco) es mejor o no que las ya existentes, o incluso que no intervenir (placebo). El tipo de ensayo clínico más usado es el *doble ciego*, es decir, ni el sujeto (paciente) ni el observador (investigador) conocen a qué grupo (activo o control) pertenece el sujeto que participa en aquél.

Los avances médicos en la medicina convencional se basan en experimentos controlados con animales de laboratorio y en pacientes que voluntariamente autorizan su empleo bajo estrictas condiciones éticas y científicas, reguladas por una legislación muy desarrollada. En España, el Real Decreto legislativo 1/2015, de 24 de julio, de Garantías y Uso Racional de los Medicamentos y Productos Sanitarios regula, en el ámbito

Tabla 2. Fases de un ensayo clínico farmacológico

Ensayo clínico	Fase I	Fase II	Fase III	Fase IV (tras comercialización)
Sujetos	Voluntarios sanos	Pacientes	Pacientes	Pacientes
Número de sujetos	< 100	100-400	1.000-3.000	Población general
Objetivos	<ul style="list-style-type: none"> • Primera administración en humanos • Detectar posibles signos incipientes de toxicidad 	<ul style="list-style-type: none"> • Establecer eficacia, indicaciones • Buscar dosis, mecanismo de acción, seguridad a dosis múltiples 	<ul style="list-style-type: none"> • Confirmar eficacia, indicaciones, dosis y pauta de tratamiento • Confirmar seguridad a largo plazo • Establecer interacciones 	<ul style="list-style-type: none"> • Establecer nuevas indicaciones, nuevas formulaciones o vías de administración • Establecer efectividad y seguridad en grupos especiales y la práctica de la clínica habitual • Farmacovigilancia

de las competencias que corresponden al Estado, los medicamentos de uso humano y productos sanitarios. El Real Decreto 1090/2015, de 4 de diciembre regula a su vez los ensayos clínicos con medicamentos, los Comités de Ética de la Investigación con medicamentos y el Registro Español de Estudios Clínicos.

Antes de su posible aprobación para el tratamiento de determinadas enfermedades, un fármaco debe ser probado en seres humanos. Esto se realiza siguiendo una metodología que distingue tres fases, y se considera el estudio y seguimiento de un fármaco después de su comercialización como una cuarta fase (tabla 2).

los pacientes se incluyen: el que sean productos naturales, recomendaciones de amigos o familia y miedo a las terapias convencionales. Existe preocupación con respecto a los efectos adversos del tratamiento con corticoides y del tratamiento de larga duración con la medicación sintomática, sobre todo en los niños.

Se han publicado artículos de MCA que tratan de evaluar la evidencia científica del uso de este tipo de terapia, y existen algunos estudios básicos *in vitro* e incluso ensayos clínicos. La mayoría de ellos no demuestran la eficacia de estas terapias frente a la medicina convencional. La mayoría de estos estudios se han centrado en la medicina tradicional china.

■ ¿TRATAMIENTOS CONVENCIONALES Y/O MEDICINAS COMPLEMENTARIAS Y ALTERNATIVAS EN LAS ENFERMEDADES ALÉRGICAS?

En las últimas décadas, el número de personas con enfermedades alérgicas como asma, rinitis, dermatitis atópica y alergia a los alimentos, ha aumentado de forma muy notable en los países industrializados. En ocasiones, el tratamiento convencional actual para las enfermedades alérgicas no es del todo satisfactorio, ya que es efectivo para el manejo de los síntomas, pero sin efecto curativo, excepto la inmunoterapia con alérgenos (vacunas antialérgicas), que es el único tratamiento etiológico y que puede sanar de la rinitis y el asma alérgicas y la alergia a venenos de abejas y avispas. La naturaleza crónica y potencialmente amenazante para la vida del asma grave o de la anafilaxia, así como la ausencia de terapias definitivas preventivas o curativas, hacen que muchos pacientes busquen ayuda en la MCA. En una encuesta realizada en EE. UU. entre alergólogos/inmunólogos se sugiere que entre las razones más frecuentes para el uso de MCA entre

■ ¿ES LA MEDICINA TRADICIONAL CHINA UNA ALTERNATIVA PROMETEDORA PARA LAS ENFERMEDADES ALÉRGICAS?

La medicina tradicional china (MTC) tiene una larga historia en su uso en humanos, en China, y forma parte de la medicina convencional en este país. En EE. UU. y en otros países occidentales, la MTC es uno de los mayores componentes de la MCA empleada. La MTC es un sistema único de teoría, diagnóstico y tratamiento, que incluye la medicina a base de plantas, la acupuntura, la moxibustión, el empleo de ventosas o "cupping" y la terapia mente-cuerpo.

Los principales practicantes de las terapias de la MTC son profesionales con licencia en este tipo de medicina. Las agujas de acupuntura han sido aprobadas por la organización reguladora de los estudios clínicos sobre medicamentos en EE. UU. (FDA, Food and Drug Administration), como productos sanitarios, y el costo de la acupuntura está cubierto por algunas pólizas de seguro. Sin embargo, en el caso de la medicina china basada en plantas, en EE. UU. estas se consideran



La medicina tradicional china incluye la medicina a base de plantas o la acupuntura, entre otras.

suplementos dietéticos, y el coste no está cubierto por la mayoría de las pólizas de seguro.

El Instituto Nacional de Salud de EE. UU. (NIH, *National Institutes of Health*) y el Centro Nacional de Medicina Complementaria y Alternativa de EE. UU. (NCCAM, *National Center for Complementary and Alternative Medicine*) apoyan actualmente la investigación clínica y básica de la MCA. Recientemente, la FDA ha proporcionado guías para la investigación de los productos farmacéuticos botánicos, donde incluye fórmulas complejas con varias plantas, y se concentra en la eficacia, seguridad y coherencia de estos productos. Por lo tanto, los productos de la MTC, generalizados actualmente como suplementos dietéticos para el asma y la alergia, pueden ser investigados como nuevos fármacos botánicos. Asimismo, la Agencia Española del Medicamento ha emitido una resolución en 2018 que recoge los medicamentos homeopáticos permitidos para el uso humano (BOE núm. 262, de 30 de octubre). Aunque los estudios clínicos y preclínicos son limitados, varios proponen que las fórmulas fitoterapéuticas de la medicina tradicional china pueden tener potencial para tratar la alergia alimentaria.

■ ¿EXISTE EVIDENCIA CIENTÍFICA SOBRE UN USO DE LA MEDICINA TRADICIONAL CHINA (MTC) A BASE DE PLANTAS PARA TRATAR EL ASMA Y LA RINITIS?

El asma era conocida en la China antigua y, de hecho, hay un número de fórmulas clásicas perfectamente establecidas empleadas en MTC. La complejidad

de las fórmulas tradicionales a base de plantas hace que la estandarización de estos productos sea muy difícil. Desde 2005 se han publicado una serie de ensayos clínicos aleatorios, doble ciego, controlados con placebo, con el fin de evaluar la eficacia y la seguridad de los productos de herbolario. Las principales conclusiones de varios remedios a base de plantas, estudiados en estos ensayos, se resumen a continuación.

En 2005 se notificó el primer ensayo clínico que investigaba la eficacia y tolerabilidad de ASHMI (*Antiasthma Herbal Medicine Intervention*), una fórmula con tres plantas. ASHMI se comparó con corticoides orales en 91 pacientes, cuya edad oscilaba entre 18-60 años, que padecían asma moderada grave. Los indicadores utilizados para analizar la eficacia del tratamiento fueron favorables de forma significativa en los dos grupos, tanto los que recibían tratamiento con ASHMI, como los que recibían corticoides orales. La función pulmonar mejoró, hubo un grado significativo y similar de reducción de los síntomas de asma, y del uso de medicación sintomática en los dos grupos tratados. ASHMI fue bien tolerado, podría ofrecer beneficios comparables con la terapia con corticoides sin efectos adversos considerables. Durante los estudios en fase I de ASHMI con 20 pacientes, fue seguro y bien tolerado, con pocos efectos adversos leves en sujetos con asma, aunque no hubo diferencias clínicamente significativas con respecto al placebo. Actualmente, tiene la aprobación de la FDA para estudios Fase II para el tratamiento del asma.

En 2006 se evaluó el tratamiento con mMMDT (*Modified Mai Men Dong Tang*), una fórmula compuesta por cinco plantas, en los niños con asma persistente leve y moderada. Los investigadores notificaron una mejoría de la función pulmonar y de las puntuaciones de síntomas en los grupos tratados con mMMDT, comparándolos con el grupo placebo. No se observaron efectos adversos. Posteriormente, en una revisión de artículos sobre MMDT y mMMDT en 2016, se refiere que la evidencia de esta fórmula no es consistente para el tratamiento de la tos en el asma (no hay claridad en la composición del producto entre los distintos estudios, hay variaciones en los nombres de las hierbas según autores, la mayoría no son estudios controlados con placebo y/o emplean escalas subjetivas para valorar los síntomas).

Los resultados de la evaluación clínica de la fórmula STA-1 (10 plantas), en pacientes de entre 5 y 20 años, con asma leve a moderada, mostraron una reducción estadísticamente significativa en las puntuaciones de síntomas y en la dosis de corticoides orales. Además, STA-1 mejoró la función pulmonar en comparación con el grupo placebo. STA-1 podría ser beneficioso en el tratamiento del asma crónica leve a moderada (tabla 3).

Tabla 3. Plantas en las fórmulas de la medicina tradicional china para el tratamiento del asma

ASHMI	mMMDT*	STA-1
<ul style="list-style-type: none"> • Radix Glycyrrhizao • Radix Sophorae Flavescentis • Ganoderma 	<ul style="list-style-type: none"> • Radix Glycyrrhizao • Radix Ophiopogonis • Radix Panaxis • Quinquefolii • Tuber Pinellia • Herba Tridacis procumbentis 	<ul style="list-style-type: none"> • Radix Rehmanniae Preparata • Cortex Moutan Radicis • Frutus Corni Officinalis • Sclerotium Poriae Cocos • Rhizoma Alismatis Orientalis • Radix Dioscoreae Oppositae • Radix Glycyrrhizae • Radix Ophiopogonis • Radix Panacis Quinquefolii • Tuber Pinellia

*Con respecto a mMMDT, hay variaciones en la composición de las plantas o en su nomenclatura según los estudios.

En cuanto al uso de medicina tradicional china a base de plantas en el tratamiento de la *rinosinusitis crónica*, hay un estudio en 53 pacientes en Taiwan que emplea una hierba llamada Tsang-Erh-San con *Houttuynia* (CHM). No se encontraron diferencias con el grupo control tratado con eritromicina en la escala de síntomas. Sin embargo, los resultados no son concluyentes por la ausencia de un grupo placebo en el estudio.

■ ¿ES ÚTIL LA ACUPUNTURA PARA TRATAR LA RINITIS ALÉRGICA Y/O EL ASMA?

La acupuntura es parte de la MTC y su práctica está ampliamente extendida para el tratamiento de las enfermedades crónicas, incluidas el asma y la rinitis alérgica. La teoría en que se basa la acupuntura es restablecer el equilibrio del flujo vital mediante la inserción de agujas en puntos exactos de la superficie corporal, donde los meridianos de estos flujos se localizan. La estimulación de tales puntos específicos se puede realizar también con la aplicación de presión con láser. La acupuntura se puede estudiar en los ensayos clínicos, a través de la acupuntura simulada como procedimiento de control.

La eficacia de la acupuntura en el asma ha sido valorada en varios ensayos clínicos, aleatorizados y controlados. En la literatura disponible actualmente, muchos de los estudios no presentan una adecuada metodología científica por haberse realizado con pocos pacientes (tamaño de muestra pequeño), no distribuidos al azar (no aleatorizados), o en los que se ha utilizado un análisis estadístico poco adecuado. Por ello es difícil extraer conclusiones sobre su verdadera eficacia. Los estudios de mayor calidad para ponderar la eficacia de la acupuntura en el asma no han demostrado diferencia entre la intervención activa (acupuntura) y la simulada (placebo). Una revisión ordenada y con rigor científico de los ensayos clínicos concluyó que no existe certeza

suficiente para probar la validez de la acupuntura para tratar el asma.

La mayoría de los estudios de acupuntura en la *rinitis alérgica* no son aleatorizados ni controlados ni descriptivos. Un ensayo aleatorizado y controlado no demostró un efecto protector de la acupuntura en la exposición experimental al alérgeno en una prueba de provocación. Otro ensayo aleatorizado en la rinitis estacional, con metodología inadecuada, demostró que la acupuntura reducía de forma significativa los síntomas sin cambios en la necesidad de medicación sintomática. En 2015, en un estudio australiano aleatorizado doble ciego controlado con acupuntura simulada (punción en puntos no estratégicos de la superficie corporal) en 175 pacientes con rinitis alérgica estacional, que recibieron 12 sesiones en 4 semanas, se observó mejoría en síntomas como los estornudos y el picor nasal, y mejoría en la calidad de vida en el grupo que recibió la acupuntura real, efecto que se mantuvo durante 4 semanas más una vez terminado el tratamiento. Por ello, se indica el potencial beneficio de recibir acupuntura previamente a la época de polinización. Sin embargo, las diferencias no fueron estadísticamente significativas.

También existen protocolos publicados recientemente de cómo hacer un ensayo clínico con una subclase de acupuntura llamada *acupresión*. Se trata en un método no invasivo, que consiste en aplicar presión física con los dedos, codos o manos en algunos puntos específicos de la superficie corporal. Estudios previos con esta modalidad de acupuntura no han demostrado su eficacia.

Considerando la evidencia científica que aportan los ensayos clínicos de buena calidad metodológica, se puede concluir que no existe en la actualidad una clara eficacia de la acupuntura para tratar la rinitis y el asma. Dada la diversidad en los puntos de acupuntura, diferentes períodos de estimulación y diferentes métodos de inserción de las agujas, los estudios son difíciles de interpretar.



Los medicamentos homeopáticos se recetan de acuerdo con los síntomas presentados y son de origen natural.

■ ¿ES LA HOMEOPATÍA UNA ALTERNATIVA PARA TRATAR LA RINITIS Y/O EL ASMA ALÉRGICA?

La homeopatía, fundada a principios del siglo XIX por el médico, químico y toxicólogo alemán Samuel Hahnemann (1755-1843), se basa en el principio de que una sustancia capaz de producir una determinada sintomatología en individuos sanos, es también capaz de curarla en los enfermos. El producto se administra en dosis mínima ultradiluida, que para que ejerza su función debe ser seguida de un proceso de agitación manual o mecánica llamado sucusión. Los medicamentos homeopáticos se recetan de acuerdo con los síntomas presentados y son de origen natural. La comercialización de los medicamentos homeopáticos está estrictamente regulada por la ley (Real Decreto 2208/1994 de 16 de noviembre) y es de venta exclusiva en farmacias. Se aconseja que su utilización se haga bajo prescripción médica, y se evite la automedicación y su uso indiscriminado.

Existen varios ensayos clínicos, con metodología de buena calidad científica, para estudiar la homeopatía en el asma. Tres de los estudios en pacientes asmáticos no demostraron ningún efecto o este fue muy discreto. Solo en un estudio se constató mejoría de la escala visual analógica en pacientes con asma, aunque sin presentar cambios objetivos en parámetros como la capacidad funcional respiratoria o en la puntuación de síntomas. En la revisión científica más importante, llevada a cabo por la Biblioteca Cochrane, para valorar la eficacia de

la homeopatía en el asma estable, se llegó a la conclusión de que "no existe evidencia suficiente para evaluar de forma fiable el posible papel de la homeopatía en el asma". Los productos empleados fueron remedios únicos como *Blatta officinalis*, remedios individualizados según el paciente o combinaciones estandarizadas (como p. ej., Engystol N y combinado con sulfur en distintas diluciones). Con posterioridad a esta revisión, en 2018, se concluye que no hay suficiente evidencia científica para apoyar la práctica, si bien, en muchas ocasiones se utiliza como complemento del tratamiento convencional.

Se dispone también de varios estudios sobre la homeopatía en el tratamiento de la rinitis. En uno de ellos se examinaron los efectos de una dilución seguida de sucusión y una dilución convencional sin agitado posterior del arbusto *Galphimia glauca*, en comparación con placebo, en la rinitis por alergia a pólenes, sin encontrarse diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos activos de tratamiento y el grupo placebo. En un estudio doble ciego controlado con placebo, llevado a cabo en 50 pacientes con rinitis alérgica perenne, se observó una mejoría significativa del flujo inspiratorio nasal en el grupo activo, pero no se encontró ninguna diferencia en la mejoría sintomática registrada con una escala visual analógica.

En resumen, la efectividad de estas medicaciones no ha mostrado beneficio sustancial en el tratamiento del asma ni de la rinitis.

■ ¿EXISTE EVIDENCIA CIENTÍFICA SOBRE EL USO DE TÉCNICAS FÍSICAS Y OTROS PROCEDIMIENTOS DE MCA EN RINITIS Y EL ASMA?

- **Técnicas físicas.** Las técnicas físicas, como el control de la respiración, el yoga y la quiropráctica, se usan para relajar al paciente y mejorar la respiración. Se han aprovechado ejercicios de respiración utilizados en el yoga para ayudar a algunos pacientes asmáticos a controlar la respiración y aliviar el estrés, un desencadenante común del asma. Existen varios ensayos sobre las técnicas físicas empleadas en el asma, pero la mayoría de ellos no han logrado demostrar una eficacia clínica relevante. Sin embargo, la fisioterapia respiratoria demostró una mejoría de la calidad de vida relacionada con la salud en los pacientes con asma estable. Asimismo, el yoga también contribuye a una discreta mejora en la calidad de vida y de los síntomas en los pacientes asmáticos.
- **Haloterapia.** Consiste en la inhalación de sales de cristal aerosolizadas en una cámara que simula una cueva de sal. Parece que pudiera mejorar la obstruc-

ción en algunos tipos de asma. Su popularidad está en aumento, aunque la eficacia de este tratamiento es controvertida.

- *Suplementos en la dieta.* En estudios de laboratorio se han demostrado las propiedades antiinflamatorias de los ácidos omega 3 a la hora de inhibir la respuesta inflamatoria alérgica y las respuestas inmunológicas mediadas por IgE. Debido a este mecanismo, se indican suplementos de ácidos omega 3 en la dieta de mujeres embarazadas, pero no se ha demostrado una disminución en la incidencia de rinitis o asma alérgicas en la descendencia. El uso de *vitamina C, naranja amarga, Ephedra y extracto de semilla de uva* para tratar la rinitis alérgica son inefectivos e incluso pueden llegar a ser peligrosos. El extracto de semilla de uva contiene antioxidantes que pueden ayudar a prevenir el daño causado por radicales libres que producen daño celular e inflamación. Los estudios que avalan su uso no son adecuados. La *Equinacea* es usada como inmunoestimulante para prevenir procesos de vías respiratorias altas como catarros o respuestas alérgicas. Sin embargo, algunos pacientes con atopía o asma alérgica tienen más probabilidad de desarrollar una reacción alérgica cuando toman *Equinacea*, ya que pertenece a la familia del polen de la ambrosía. Además, son escasos los estudios que apoyan su uso.

■ ¿QUÉ MEDICINAS ALTERNATIVAS Y COMPLEMENTARIAS SE HAN UTILIZADO EN LA URTICARIA?

En cuanto a la medicina tradicional china a base de plantas hay estudios que han intentado demostrar la eficacia y seguridad del empleo de una hierba china llamada *Tripterygium wilfordii Hook F* (TwHF) en el tratamiento de la urticaria crónica. En una revisión sistemática de 21 estudios sobre este tema, en 2018, se concluyó que TwHF en combinación con antihistamínicos parece ser más efectiva que el uso de antihistamínicos solos. Sin embargo, se detectaron efectos secundarios reseñables como vómitos, alteraciones en la menstruación, alteraciones de la función ovárica en mujeres o alteraciones en la motilidad de los espermatozoides en hombres, así como elevación de las enzimas hepáticas. Globalmente, la calidad de estos estudios es baja, con escaso número de pacientes, solo cinco de los estudios fueron aleatorizados y solo uno fue ciego.

También se ha intentado demostrar la eficacia de otra planta china, llamada *Jade Screen*, en el tratamiento de la urticaria crónica. En una revisión realizada en 2017, parece que la combinación de *Jade Screen* y



La dermatitis atópica es el trastorno cutáneo más común en niños en los países desarrollados.

el antihistamínico desloratadina fue más efectiva que el uso de la desloratadina sola. Sin embargo, el riesgo de recurrencia de las lesiones fue mayor en el grupo de tratamiento combinado, lo que no apoyaría su uso. No hubo diferencias en la incidencia de reacciones adversas. Para establecer la eficacia de esta planta se precisarían de estudios con un diseño más preciso, controlados y aleatorizados.

Finalmente, la acupuntura pudiera ser útil en la modulación del prurito (picor) en enfermedades cutáneas como la urticaria, aunque se requieren estudios con una metodología correcta, que nos permitan extraer conclusiones adecuadas y extrapolar los datos al cuidado del paciente.

■ ¿QUÉ MEDICINAS ALTERNATIVAS Y COMPLEMENTARIAS SE HAN UTILIZADO EN LA DERMATITIS ATÓPICA?

La dermatitis atópica es una enfermedad inflamatoria crónica de la piel que surge en forma de erupción cutánea o brotes de eccema y se caracteriza por sequedad en la piel, placas enrojecidas y mucho picor, a veces tan intenso que impide conciliar el sueño. Es el trastorno cutáneo más común en niños en los países

desarrollados, afectando aproximadamente al 15 % de los niños en edad escolar y al 1-3 % de los adultos. Tiene base genética con mutaciones en diferentes proteínas (filagrina) en la que destaca una alteración de la barrera cutánea y un trastorno inmunológico. Hay factores que pueden empeorar la enfermedad: ambientales (humedad, cambios de temperatura), irritantes (lana), alergia a conservantes o fragancias, alergia a neumoalergenos (pólenes, ácaros, etc.), infecciones cutáneas o estrés.

Actualmente, existen varios tratamientos para la dermatitis atópica, ya mencionados en el capítulo 18. Sin embargo, con el tratamiento convencional, la mayoría de las veces solo se consigue el alivio parcial de los síntomas. Por este motivo, ha habido una creciente demanda, en los últimos años, de la aplicación de la MCA para la dermatitis atópica. En Tokio se llevó a cabo un estudio retrospectivo sobre tratamiento con medicina alternativa y complementaria en niños con dermatitis atópica, donde se constató que el 18,7 % había utilizado MCA y que su uso se asociaba a la presencia de dermatitis atópica grave. El estudio presenta algunas limitaciones: el hecho de ser retrospectivo y transversal, de utilizar un cuestionario que no estaba validado y también de tener un sesgo, al haberse llevado a cabo en un hospital pediátrico, de tercer nivel, en el que la mayoría de los pacientes atendidos presentaban dermatitis atópica moderada o grave.

Hay otra revisión publicada en 2019, realizada en el hospital de Winston-Salem (Carolina del Norte, EE. UU.), en la que analizaron los ensayos aleatorizados y controlados sobre los efectos de la medicina integrativa y complementaria en la dermatitis atópica en la población infantil. Se analizaron veinte ensayos relacionados con probióticos/prebióticos, tres con los efectos de las vitaminas y dos sobre los efectos de las plantas chinas. La evidencia más fuerte fue con los suplementos con probióticos *L. fermentum* y *L. plantarum*. Se llegó a la conclusión de que estas dos cepas pueden mejorar la gravedad clínica en niños con dermatitis atópica. Sin embargo, también se señaló la necesidad de continuar realizando nuevos ensayos para poder definir los efectos de terapias adicionales integrativas en la dermatitis atópica en niños.

■ ¿QUÉ MEDICINAS ALTERNATIVAS Y COMPLEMENTARIAS SE HAN UTILIZADO EN LA ALERGIA ALIMENTARIA?

A pesar de los enormes avances realizados en el campo de la alergia alimentaria, no existe una terapia satisfactoria para prevenir o curar de forma conclu-

yente esta enfermedad. La alergia a los alimentos es la primera causa de la reacción alérgica más grave, la anafilaxia, que es una situación de riesgo vital para el paciente que la sufre.

La alergia a los alimentos es rara en China, por lo que, a diferencia del asma, la alergia alimentaria no está descrita como subsidiaria de remedios incluidos en la MTC. Sin embargo, se encuentran fórmulas en la MTC para tratar trastornos gastrointestinales y síntomas similares a los manifestados en la alergia alimentaria. A raíz de esto, se desarrolló la FAHF-1 (*Food Allergy Herbal Formula 1*), que combina la fórmula tradicional china Wu Mei Wan y Ling Zhi. En un experimento sobre alergia al cacahuete, con ratones alérgicos al cacahuete, se comprobó que FAHF-1 disminuyó los niveles de IgE específica sérica para el cacahuete y bloqueó completamente los síntomas anafilácticos inducidos por la ingesta de este alimento. Para aumentar la facilidad de la estandarización y a fin de aumentar el perfil de seguridad, se eliminaron dos plantas de la fórmula FAHF-1 y se renombró como FAHF-2. Además, se purificó con butanol (B-FAHF-2) para prescindir de los componentes no medicinales y poder reducir la dosis diaria. Se han realizado diferentes estudios con FAHF-2, resumidos en la tabla 4, además se han utilizado otras terapias también reflejadas que no han presentado resultados esperanzadores *in vivo*.

Dada la excelente eficacia y la seguridad en animales, FAHF-2 parecía ser un candidato muy importante para tratar la alergia alimentaria en humanos. En 2008 FAHF-2 recibió el visto bueno por parte de FDA para un ensayo clínico, realizado en pacientes con alergia persistente a cacahuete y/o frutos secos, pescado y marisco. El estudio en fase I, doble ciego, mostró que FAHF-2 es seguro y bien tolerado. En 2015 se realizó el estudio en fase II, FAHF-2 mostraba efectos inmunomoduladores *in vitro* favorables. Sin embargo, no se demostró su eficacia para mejorar la tolerancia a alérgenos alimentarios con la dosis y duración utilizada.

■ ¿LAS OTRAS TÉCNICAS DE MCA TIENEN EVIDENCIA CIENTÍFICA EN LAS ENFERMEDADES ALÉRGICAS?

Se carece de ensayos clínicos aleatorizados efectuados en la rinitis, el asma u otras enfermedades alérgicas, con otras técnicas de medicina complementaria y alternativa como la aromaterapia, la cromoterapia, la terapia con orina, la ecología clínica, etc. Por este motivo, dichas técnicas no pueden considerarse como válidas por la comunidad científica para el tratamiento de enfermedades alérgicas.

Tabla 4. Estudios y ensayos clínicos en medicina complementaria y alternativa

Tratamientos	Estudios en modelos animales	Ensayos clínicos y en muestras humanas
FAHF-2	Previene la anafilaxia inducida por cacahuete y la liberación de histamina.	Fase II. No se consiguió demostrar eficacia. Baja adherencia al producto.
B-FAHF-2	Previene la anafilaxia inducida por cacahuete. La protección completa persiste hasta 8 meses tras el tratamiento.	Fase II. No demostró eficacia <i>in vivo</i> .
Berberina	Es el principal ingrediente de B- FAHF-2.	Inhibe la producción de IgE en pacientes con alergia alimentaria.
7,4' dihidroxiflavona	En modelo murino de asma alérgico disminuye la inflamación eosinofílica pulmonar, niveles de IgE, IL-4 e IL-13 y también aumenta de IFN-gamma.	No realizados.
C1 ácido ganodérico	No realizados.	Inhibe la producción de TNF-alfa por los macrófagos.
Kakkonto	Suprime la diarrea alérgica y la actividad de mieloperoxidasa en ratones con alergia a ovoalbúmina. Aumenta la eficacia de la inmunoterapia oral.	No realizados.
Acupuntura	No realizados.	Reduce la intensidad del prurito y la activación de basófilos en pacientes con dermatitis atópica.
Probióticos	La administración oral de <i>Bacillus subtilis</i> protege frente a la anafilaxia con cacahuete. <i>ImmunoBalance®</i> y ácido láctico fermentado protege frente a la anafilaxia por cacahuete cuando se administra como suplemento alimentario.	No eficaz en un ensayo controlado de inmunoterapia oral con cacahuete comparado con placebo.

■ ¿ES SEGURO EL USO DE LOS TRATAMIENTOS ALTERNATIVOS Y COMPLEMENTARIOS?

La mayoría de las personas piensa que los remedios a base de plantas, al ser naturales, son por tanto seguros de administrar. Sin embargo, las propiedades de muchas plantas no se han probado científicamente, por lo que las agencias reguladoras no las aceptan. Esto significa que la pureza y la cantidad de planta en cada dosis —y por ende, la seguridad— no pueden estar garantizadas.

Algunas plantas usadas para tratar el asma interactúan con otros medicamentos. Por ejemplo, el *Ginkgo biloba*, que se utiliza para disminuir la inflamación en los pulmones, puede causar problemas de sangrado en personas que también estén tomando el anticoagulante warfarina. La raíz de regaliz, que se utiliza para aliviar los síntomas de los asmáticos, puede aumentar la presión arterial. La *Ephedra* se ha tomado como medicación de alivio en el asma desde épocas milenarias, pero también ha sido relacionada con algunas muertes inexplicables, por lo que su comercialización está prohibida.

En una revisión realizada en 2019 sobre probióticos, se destaca la capacidad de algunos de ellos de producir

metabolitos indeseables y su mecanismo de acción en el intestino, que en algunas ocasiones puede poner en riesgo el equilibrio del microbioma fisiológico. También se hace hincapié en la importancia de mejorar los conocimientos sobre los probióticos, así como de realizar más estudios sobre eficacia o seguridad para poder corroborar sus efectos beneficiosos.

Las terapias con orina humana autógena pueden estar asociadas a efectos adversos, como nefritis.

La naranja amarga y la *Ephedra* son utilizadas como suplementos dietéticos como inhibidores del apetito para perder peso. Ambos componentes tienen efectos adversos (hipertensión y vasoconstricción) que pueden resultar en isquemia intestinal o isquemia coronaria.

Se han descrito también toxicidad orgánica y fallos de varios órganos en relación con la MTC. Asimismo, se han notificado efectos adversos secundarios a la acupuntura como complicaciones graves respiratorias, cardiológicas e infecciosas.

Es de vital importancia que el paciente informe siempre a su médico si está tomando plantas medicinales o suplementos dietéticos. Algunas plantas pueden empeorar el asma u otra condición médica, o interferir con la medicación recetada que el paciente esté siguiendo.

■ ¿CÓMO PUEDE SABERSE QUÉ PRODUCTOS DE MEDICINA ALTERNATIVA SON SEGUROS?

Puesto que la mayoría de los tratamientos alternativos y complementarios no están regulados, es difícil saberlo. Estos son algunos consejos cuando se estime el uso de tratamientos alternativos:

- El paciente debe hablar con su médico habitual acerca de cualquier fórmula de plantas que esté considerando tomar con fines terapéuticos, antes de probarla.
- Cuando el paciente note efectos secundarios como náuseas, vómitos, palpitaciones, ansiedad, insomnio, diarrea o lesiones en la piel, debe dejar de tomar el producto a base de plantas y notificar dicha eventualidad a su médico.
- Hay que tener cuidado con las ofertas comerciales de las fórmulas a base de plantas. Se puede buscar información basada en fuentes científicas fiables y consultarla con el especialista.
- Hay que seleccionar cuidadosamente las marcas y comprar solo las que ofrecen nombres comunes y científicos de la planta, el nombre y dirección del fabricante, el número de lote, la fecha de vencimiento, las pautas de dosificación y los efectos adversos posibles. Se debe tener precaución a la hora de iniciar tratamientos alternativos no validados, ya que pueden empeorar alguna enfermedad previa por toxicidad o producir alguna enfermedad.
- Disponemos de una orden del Ministerio de Sanidad y Consumo (Orden SCO/190/2004, de 28 de

enero) que establece la lista de plantas cuya venta al público queda prohibida o restringida por razón de su toxicidad. La Agencia Española del Medicamento ha emitido una resolución en 2018 que recoge los medicamentos homeopáticos que no deben ser usados o están retirados del mercado y aquellos medicamentos homeopáticos permitidos para el uso humano.

■ BIBLIOGRAFÍA

- ADLER-NEAL, A. L., A. CLINE, T. FRANTZ, L. STROWD, S. R. FELDMAN, y S. TAYLOR. «Complementary and integrative therapies for childhood atopic dermatitis». *Children (Basel)*, 6 (2019): 121.
- AGNIHOTRI, N. T., y P.A. GREENBERGER. «Unproved and controversial methods and theories in allergy/immunology». *Allergy Asthma Proc*, 40 (2019): 490-493.
- JIN, A. J., y C. J. CHIN. «Complementary and alternative medicine in chronic rhinosinusitis: A systematic review and qualitative analysis». *Am J Rhinol Allergy*, 33 (2019): 194-202.
- LI, X.-M. «Complementary and alternative medicine for treatment of food allergy». *Immunol Allergy Clin North Am*, 38 (2018): 103-124.
- PASSALACQUA, G., P. J. BOUSQUET, K. H. CARLSEN, J. KEMP, R. F. LOCKEY, B. NIGGEMANN, R. PAWANKAR, D. PRICE, y J. BOUSQUET. «ARIA update: I--Systematic review of complementary and alternative medicine for rhinitis and asthma». *J Allergy Clin Immunol*, 117 (2006): 1.054-1.062.
- WANG, J., S. M. JONES, J. A. PONGRACIC, Y. SONG, N. YANG, S. H. SICHERER, et al. «Safety, clinical, and immunologic efficacy of a Chinese herbal medicine (Food Allergy Herbal Formula-2) for food allergy». *J Allergy Clin Immunol*, 136 (2015): 962-970.e1.

CAPÍTULO 52

Vacunas para el tratamiento de las enfermedades alérgicas

Dra. Virginia de Luque Piñana

Médico especialista en Alergología. Sección de Alergia del Hospital Universitario Virgen Macarena, Sevilla

Dra. Pilar Serrano Delgado

Médico especialista en Alergología. Sección de Alergia del Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba
Profesora asociada de Medicina de la Universidad de Córdoba

RESUMEN

- La vacunación antialérgica consiste en administrar a una persona alérgica repetidamente la sustancia que produce su enfermedad para conseguir su tolerancia.
- Es fundamental realizar previamente un diagnóstico acertado, utilizar extractos de calidad y las dosis correctas durante un tiempo adecuado.
- Se puede administrar a cualquier edad, aunque no se recomienda en niños menores de 5 años, pacientes con enfermedad irreversible o personas mayores. No debe iniciarse en embarazadas.
- Tanto la inmunoterapia inyectada como la sublingual son efectivas.
- Las vacunas inyectadas se administran siempre en un centro sanitario, siendo ideal iniciarlas en una unidad especializada, lo que permite prevenir y tratar las posibles reacciones adversas.
- Las vacunas sublinguales pueden administrarse en el domicilio, con algunas excepciones.
- Las vacunas frente a los pólenes pueden administrarse durante todo el año o interrumpirse antes de la primavera.
- En caso de sospecha o infección por SARS-CoV-2 se deberá de suspender la inmunoterapia, del mismo modo que si existiera cualquier otra infección respiratoria aguda.

■ ¿QUÉ ES LA INMUNOTERAPIA?

La alergia es una respuesta exagerada de nuestro sistema inmunitario frente a sustancias normalmente inofensivas de nuestro entorno (ácaros, pólenes, hongos, epitelios de animales, veneno de avispas y abejas, alimentos o látex) y que se manifiesta con síntomas en la piel, en el aparato respiratorio, digestivo o cardiovascular.

La inmunoterapia, o vacunas contra la alergia, re establece el equilibrio del sistema inmunitario de forma que se desarrolla una tolerancia a lo que el paciente es alérgico, siendo el único tratamiento capaz de modificar el curso natural de la enfermedad alérgica. Consiste en administrar dosis repetidas de un extracto que contiene la sustancia alergénica (o varias) causantes de nuestros síntomas alérgicos durante varios años (normalmente entre 3 y 5) para conseguir el máximo efecto protec-

Tabla 1. Efectos inducidos por la inmunoterapia alergénica

Desaparición o marcada atenuación de los síntomas alérgicos
Control de la progresión natural de la enfermedad alérgica:
<ul style="list-style-type: none"> • Aparición de asma bronquial en niños con rinitis alérgica • Aparición de nuevas alergias
Respuesta a corto plazo (menos síntomas, menos necesidad de medicamentos paliativos)
Respuesta a largo plazo (persistencia del beneficio durante varios años tras su finalización; en algunos casos, de por vida)

tor posible. Además de este tratamiento, puede ser necesario tomar algunos fármacos y complementar con medidas que hagan que disminuyan los niveles de alérgenos en el ambiente.

■ ¿SON EFICACES LAS VACUNAS?

Sí. Como se ha demostrado en numerosos estudios clínicos. Las vacunas producen una disminución de los síntomas y del uso de medicación, así como una mejoría significativa de la calidad de vida. Se ha demostrado también que son capaces de disminuir las posibilidades de desarrollar asma si se inician precozmente (tabla 1).

En el caso de los venenos de insectos, son capaces de curar a más del 95 % de los tratados con veneno de avispa y a más del 90 % de los alérgicos a abeja.

Para conseguir la máxima eficacia posible es indispensable seleccionar correctamente al paciente, realizando previamente un diagnóstico lo más acertado posible, utilizar un extracto de calidad que contenga el/los alérgenos responsables de los síntomas, así como administrar las dosis correctas durante un período de tiempo adecuado.

■ ¿QUÉ PACIENTES SE PUEDEN VACUNAR Y QUIENES NO?

La inmunoterapia puede ser beneficiosa para todos los pacientes con síntomas de rinitis, asma, y/o anafilaxia, y alergia demostrada (mediante pruebas cutáneas y/o analítica) a alérgenos relevantes y relacionados con la temporalidad de sus síntomas. Especialmente, en aquellos casos de pacientes con síntomas que afecten de forma importante su calidad de vida, y que no mejoren con fármacos. Es también fundamental que la enfermedad esté controlada (primordial en el caso del

asma) y que pueda revertirse con este tratamiento, esto es, que no se encuentre en un grado tan avanzado que el daño pulmonar producido sea irreversible. Por este motivo, resulta esencial plantear el diagnóstico y tratamiento de estas enfermedades en sus fases iniciales.

En aquellas personas con pruebas alérgicas positivas pero que no han desarrollado síntomas no estará indicado realizar tratamiento con una vacuna. Tampoco lo estará si, aunque se tengan síntomas compatibles, no existen resultados positivos en las pruebas alérgicas. En el caso de pacientes que no sean capaces de completar el tratamiento íntegro de varios años o que no entiendan los pros y contras de este tratamiento, tampoco deberían de recibirlo.

En el caso de alergia a veneno de insectos (abeja y avispas) las vacunas estarán indicadas en función de la gravedad de la reacción que se haya producido, el riesgo que existe de sufrir nuevas picaduras (según su ocupación o aficiones) y la afectación de su calidad de vida. En los casos de reacciones graves repetidas (con síntomas respiratorios o cardiovasculares) estará indicada siempre porque existe un alto riesgo de volver a sufrir reacciones similares. Si se producen reacciones leves (afectación exclusivamente de la piel) y/o con bajo riesgo de sufrir picaduras, puede no estar tan clara la indicación de este tratamiento. No será necesaria la vacuna en caso de presentar únicamente reacciones locales, independientemente de su extensión.

Es importante disponer de extractos de alta calidad para tratar estas enfermedades. En caso contrario habría que valorar cada caso de forma individual.

■ ¿EXISTE UNA EDAD IDEAL PARA VACUNARSE?

Se puede vacunar a cualquier paciente alérgico de cualquier edad. En el caso de los niños, se propone que se vacunen por encima de los 5 años porque hasta esa edad suelen presentar habitualmente infecciones respiratorias cuyos síntomas son similares a las enfermedades alérgicas. Es necesario que su sistema inmunitario se desarrolle adecuadamente para poder identificar correctamente la implicación que pudiera tener un alérgeno concreto en su enfermedad.

Los adultos pueden recibir vacunas a cualquier edad, siempre y cuando no exista ninguna enfermedad que contraindique su uso, o bien cuando su enfermedad, tras años de evolución, no esté tan avanzada que no pueda recuperarse. En el caso de alergia a veneno de abejas o avispas, con riesgo de situaciones amenazantes para la vida, estas restricciones no se tienen en cuenta ya que la vacuna es el único tratamiento que garantiza la curación de la enfermedad.

Las embarazadas son personas jóvenes, generalmente, buenas candidatas a recibir inmunoterapia para tratar su enfermedad. Las vacunas no son teratógenas, por lo que no es necesario suspender su administración si está siendo bien tolerada y es eficaz. Por el contrario, durante el embarazo, no se debe iniciar la vacunación ni aumentar la dosis tolerada porque se añadiría un riesgo innecesario en el caso de que fuera preciso tratar una eventual reacción adversa sistémica (abortedespontáneo, parto prematuro, hipoxia fetal). Únicamente podría considerarse iniciar este tratamiento en caso de situaciones de riesgo vital.

■ ¿ES MEJOR SER ALÉRGICO A UNA SOLA SUSTANCIA O A VARIAS PARA QUE LAS VACUNAS FUNCIONEN?

Tanto los pacientes alérgicos a una sola sustancia (o alérgeno) como aquellos alérgicos a varias pueden recibir inmunoterapia. Más importante que el número de alergias es la relevancia clínica de los alérgenos a los que se encuentre sensibilizado el paciente. Además, es posible que a pesar de tener múltiples positividades en las pruebas diagnósticas realmente se sea alérgico a una sustancia común en muchas de ellas (panalérgeno) lo que acota considerablemente el diagnóstico final. En caso de ser alérgico a sustancias diferentes, la decisión de tratar con una vacuna deberá basarse, siempre de forma individual, en cuál es la sustancia que produce los síntomas más duraderos y graves, cuál produce más afectación en la calidad de vida y es más difícil de evitar. Por ejemplo, un paciente alérgico a los perros, gatos, olivos y gramíneas podría evitar la exposición a animales, las gramíneas producen síntomas durante un mayor período de tiempo y los olivos, en algunas zonas, producen síntomas más importantes durante menos tiempo.

■ ¿ES POSIBLE VACUNAR FRENTE A MUCHAS COSAS A LA VEZ?

Sí, es posible, pero en general, cada vez existe mayor consenso sobre que el número de alérgenos en una mezcla debe ser el mínimo posible, no debiendo utilizarse más de tres fuentes alergénicas (pólenes, ácaros, hongos, epitelios) en una misma vacuna. Ello es debido a que cuando se utilizan mezclas de varios alérgenos es más difícil garantizar la dosis eficaz para cada uno de los componentes, y podría suponer un mayor riesgo de sufrir reacciones adversas. También hay que tener presente la reactividad cruzada de los alérgenos. Es decir, mezclar en una vacuna varios tipos de pólenes



Durante el embarazo no se debe iniciar la vacunación ni aumentar la dosis tolerada porque se añadiría un riesgo innecesario en el caso de que fuera preciso tratar una eventual reacción adversa sistémica.

de gramíneas no tendría sentido porque son similares desde el punto de vista alergénico, con lo que vacunar con una sola de ellas sería suficiente.

Los venenos de abejas y avispas no deben mezclarse con ningún otro alérgeno, ni entre sí. En estos casos, es recomendable utilizar varios extractos diferentes que sean administrados de forma alterna, al igual que en los casos de sensibilización a múltiples aeroalérgenos en los que no fuera posible la mezcla, con el objeto de garantizar la dosis óptima, eficaz, manteniendo la seguridad.

Es fundamental realizar un diagnóstico lo más acertado posible porque emplear muchos extractos diferentes durante varios años resulta complicado, desde el punto de vista de la cumplimentación, además de costoso.

■ ¿EXISTEN MUCHAS VACUNAS DIFERENTES? ¿SON TODAS IGUALES?

En realidad, lo que existen son muchas variantes de cada uno de los extractos comercializados, aunque todos se reducen a algunos ácaros, ciertos pólenes, hongos, epitelio de animales, y el veneno de tres insectos. También existe una vacuna para la alergia al látex y otra para la alergia al melocotón (tabla 2).

No puede decirse que las vacunas comercializadas sean iguales o diferentes entre sí, simplemente no son comparables. La mayoría de las vacunas son formulaciones personalizadas para cada paciente. Hasta el momento, todas las vacunas comercializadas proce-

Tabla 2. Principales componentes de las distintas vacunas alergénicas disponibles en el mercado farmacéutico

Ácaros	Dermatophagoides pteronyssinus	
	Lepidoglyphus destructor	
Hongos	Alternaria alternata	
Pólenes	Gramíneas	
	Cenizos	
	Olivo	
Derivados dérmicos de animales	Ortigas	
	Perro	
	Gato	
	Caballo	
Venenos de insectos	Abejas, avispas	
Látex	Hevea brasiliensis	
Melocotón	Melocotón	

den de materias primas obtenidas de la naturaleza (ácaros, pólenes, hongos, etc.) que, a diferencia de los productos sintéticos, son de mayor complejidad en su

composición. Cada laboratorio fabricante ha desarrollado sus propias técnicas de estandarización (lo que garantiza la homogeneidad entre sus lotes) pero no son reproducibles para los productos de otros laboratorios, impidiendo así la comparación entre ellos.

La selección de un extracto u otro, para cada caso concreto, debería venir determinada, por tanto, por la demostración de su eficacia clínica para la enfermedad que se pretenda tratar. Ello es lo que garantizaría el éxito del tratamiento.

Hoy en día existen en España dos vacunas sublinguales que han sido registradas como medicamentos (una para tratar la alergia al polen de gramíneas y otra para la alergia a los ácaros del polvo). Una vacuna registrada se somete a los mismos procedimientos que otros fármacos, lo que garantiza su calidad, eficacia y seguridad, y, como otros fármacos, pueden adquirirse igualmente en una farmacia.

■ ¿ES MEJOR UNA VACUNA INYECTADA O SUBLINGUAL?

Ambas formas de inmunoterapia son efectivas si se utilizan extractos de calidad y se siguen las indicaciones del alergólogo. No obstante, existen ciertas diferencias entre ambas modalidades.

Las vacunas subcutáneas deben ser administradas siempre por un profesional sanitario (médico o DUE). Esto facilita la prevención y el control de los posibles efectos adversos, consiguiendo a la vez un alto grado de cumplimiento por parte del paciente porque se administran una vez al mes.

Algunos pacientes prefieren las vacunas sublinguales por evitar las inyecciones y permitirse su administración domiciliaria, sin tener que acudir a un centro médico. Aun así, la tasa de cumplimiento es mucho más baja, al ser la pauta más incómoda (tomas diarias o en días alternos), con lo que los abandonos del tratamiento se producen con mayor frecuencia.

La decisión de utilizar un tipo u otro debe realizarse individualmente con cada paciente valorando consideraciones como el miedo a las inyecciones, costes, adherencia o preferencia de administración (domiciliaria frente a centro sanitario).

■ ¿CÓMO SE ADMINISTRA UNA VACUNA ANTIALÉRGICA?

La administración de las vacunas con alérgenos, tanto por vía subcutánea como sublingual, constan tradicionalmente de dos fases: iniciación y mantenimiento.

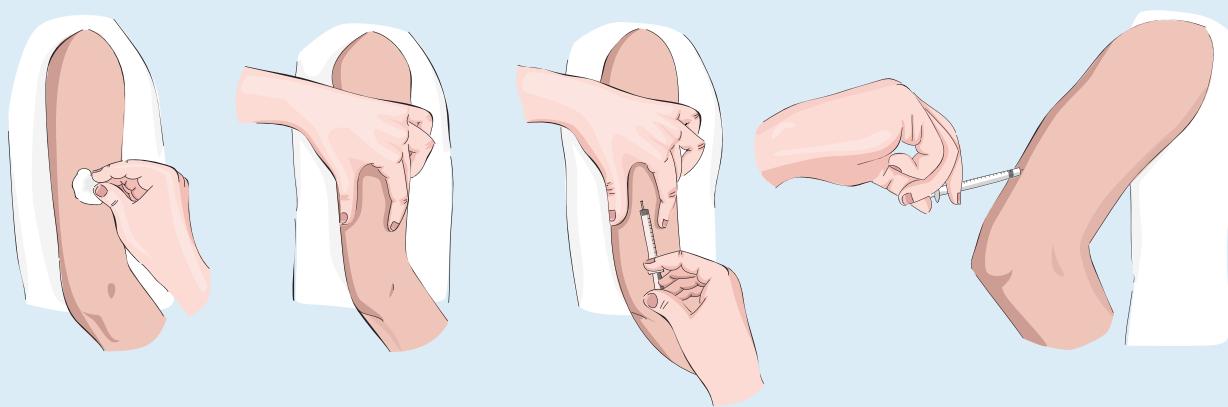


Figura 1. Secuencia de administración y ángulo de inyección de las vacunas subcutáneas

Durante la fase de iniciación, se administran dosis crecientes hasta llegar a la dosis terapéutica. Generalmente, se han venido empleando las llamadas pautas convencionales, que consisten en la administración de una dosis semanal, entre 8 y 14 semanas, para las vacunas subcutáneas, y en una dosis diaria o en días alternos, entre 4 y 8 semanas, para las sublinguales. En España, se recurre cada vez más a las pautas agrupadas que permiten alcanzar la dosis terapéutica en un tiempo menor, administrando varias dosis en cada visita, con mejores resultados en seguridad, efectividad, costes y cumplimiento. En la actualidad y cada vez con más extractos, desde el primer día se consigue alcanzar la dosis máxima de mantenimiento.

La fase de mantenimiento comienza cuando se alcanza la dosis terapéutica y consiste en la repetición de esta a intervalos regulares (cada 4 semanas normalmente para las vacunas subcutáneas; diaria o 3 veces en semana para las sublinguales). Por lo general, la inmunoterapia con alérgenos, para conseguir y mantener la eficacia en el tiempo, incluso una vez finalizada, debe mantenerse entre 3 y 5 años.

En la alergia a pólenes puede administrarse antes y/o durante el período de polinización (pautas pre-estacionales y pre-coestacionales). En estos casos, las dosis de mantenimiento son mensuales, quincenales o semanales (generalmente, unas 6-7 dosis anuales en inmunoterapia subcutánea), y se mantendrán también durante varios años.

Por lo que respecta a la zona de administración, las vacunas subcutáneas se administran en la cara externa de los brazos, a media distancia entre el codo y el hombro, con unas jeringas tipo insulina y agujas de muy pequeño calibre que las hace casi indoloras. Para cada dosis se alternará el brazo izquierdo con el derecho,



Figura 2. En las vacunas sublinguales se deposita la dosis debajo de la lengua y se retiene durante unos 2 minutos, antes de tragarla

o bien se dividirá la dosis entre ambos brazos (según indicación del alergólogo) (figura 1).

En el caso de las vacunas sublinguales, se dispone de dos modalidades: líquidas (gotas o aerosol) o tabletas/comprimidos. En ambas, se deposita la dosis debajo de la lengua y se retiene durante unos 2 minutos, antes de tragárla (figura 2).

■ ¿DÓNDE SE DEBE ADMINISTRAR UNA VACUNA ALERGÉNICA?

Las vacunas subcutáneas (inyectadas) se deben administrar siempre en un centro sanitario (hospital, centro de salud, consultorio del especialista) con capacidad para poder tratar las posibles reacciones adver-

sas que pudieran aparecer. En ningún caso se administrará en el domicilio del paciente. Durante la fase de iniciación deberían ser siempre aplicadas en la unidad de inmunoterapia de un servicio de Alergología. Cuando esto no es posible, la iniciación se realiza en centros de salud o similares, siempre bajo supervisión médica. Las dosis de mantenimiento se administran, habitualmente, en centros de atención primaria. Las vacunas frente al veneno de abeja o avispa y los pacientes con algún riesgo especial siempre deben administrarse en unidades de inmunoterapia y, en ciertos casos, en unidades hospitalarias de inmunoterapia.

Las vacunas sublinguales pueden administrarse en el domicilio del paciente, aunque se recomienda que la primera dosis se administre bajo supervisión del especialista.

■ ¿QUÉ ES UNA UNIDAD DE INMUNOTERAPIA?

Una unidad de inmunoterapia es una unidad sanitaria situada en un centro sanitario (hospital, centro de salud u otra consulta médica, especializada o no) y formada por personal entrenado en la administración de extractos alergénicos. La persona que la dirige o controla es un médico alergólogo que conoce bien tanto las enfermedades alérgicas como las diferentes vacunas y su modo de administración. A veces, este médico está físicamente en la unidad, pero otras veces hay un médico diferente (p. ej., un médico de familia o un pediatra), aunque siempre estará en conexión con un centro alergológico. En las unidades de inmunoterapia suele haber DUE que administran los tratamientos y conocen los protocolos.

Los pacientes que acuden a estas unidades para recibir sus dosis de vacunas son evaluados antes y después de cada inyección, y permanecen en observación durante un tiempo suficiente (entre 30 y 60 minutos, por lo general) antes de marcharse. Se realiza también educación sanitaria, informando sobre su tratamiento, posibles efectos adversos y cómo manejarlos, y recomendaciones generales. En algunos casos, se entrena al paciente con asma bronquial en el manejo de la medición del pico de flujo espiratorio (previo y posterior a la administración de la dosis) con el objetivo de controlar mejor su estado clínico y la tolerancia al extracto.

Las unidades de inmunoterapia están provistas de medios suficientes para tratar una reacción adversa, si se produjera, así como para proceder a su registro y evaluación. Como todos los pacientes no son iguales, ni las vacunas tampoco, existen diferentes tipos de unidades de inmunoterapia. Dependiendo de la com-



Los pacientes que acuden a las unidades de inmunoterapia, para recibir sus dosis de vacunas, son evaluados antes y después de cada inyección, y permanecen en observación durante un tiempo suficiente antes de marcharse.

plejidad y del riesgo de cada caso, se dirige al paciente a una o a otra.

■ ¿QUÉ RIESGOS TIENEN LAS VACUNAS ANTIALÉRGICAS?

La inmunoterapia es un procedimiento seguro, aunque no exento de riesgos. Es fácil de entender: existe la posibilidad de que se produzca una reacción alérgica en un paciente que recibe un compuesto que contiene las proteínas a las que es alérgico. Los síntomas pueden aparecer en el lugar de la inyección (reacciones locales) o a distancia (reacciones sistémicas).

Las reacciones locales son las más frecuentes. En la inmunoterapia subcutánea puede aparecer enrojecimiento, hinchazón en la zona de inyección. Normalmente ceden espontáneamente, aunque si generan molestias se puede aplicar frío local o administrar un antihistamínico. Es importante comprobar que la técnica de inyección sea la correcta. En el caso de la inmunoterapia sublingual las reacciones locales son aquellos síntomas que se localizan en la boca. En general, son poco importantes y suelen desaparecer con las sucesivas dosis. Es importante saber que las reacciones locales no predisponen la aparición de reacciones sistémicas.

En las reacciones sistémicas, el paciente puede notar síntomas cutáneos (enrojecimiento, urticaria), respiratorios (rinitis, asma), digestivos (náuseas, vómitos, diarrea) o cardiovasculares (mareo, desvanecimiento) precedidos o no de otros, como: picor pal-

moplantar, axilar, cuero cabelludo, malestar general, cefalea que deben ponernos en alerta. Lo más importante, en estos casos es la actuación rápida.

La incidencia y gravedad de estos efectos se reducen notablemente cuando la administración se realiza bajo supervisión de especialistas en alergología en las unidades de inmunoterapia. La permanencia de un tiempo de observación en estas unidades, tras la administración de la vacuna, permite atender cualquier reacción que aparezca en su fase inicial, e impedir así que progrese y llegue a convertirse en un efecto preocupante.

■ ¿QUÉ PRECAUCIONES HAY QUE SEGUIR ANTES Y DESPUÉS DE ADMINISTRAR UNA VACUNA DE LA ALERGIA?

Antes de administrar una dosis de vacuna se deben tomar una serie de precauciones. En relación con la vacuna se debe comprobar que pertenece al paciente, su fecha de caducidad y el vial y la dosis a administrar. En relación con el paciente, cabe asegurarse de que se encuentre estable clínicamente, que recibió sin problemas la dosis previa (la fecha de administración y su tolerancia debe estar recogida en su cartilla) y que no exista una situación que contraindique su administración en ese momento.

Tras administrar la dosis correspondiente se debe anotar en la cartilla: la fecha de la administración, la cantidad administrada, el número del vial de la que procede y el brazo en el que se ha aplicado. El paciente debe permanecer en observación 30 minutos indicándole que debe avisar ante la aparición de cualquier síntoma. Una vez transcurrido ese tiempo, y antes de despedir al paciente, se debe indicar la fecha aproximada de la siguiente dosis (es muy importante respetar los períodos entre cada inyección señalados en la cartilla de seguimiento). Es conveniente no realizar ejercicio físico violento justo después de la administración de la dosis, al menos en las dos horas siguientes.

La vacuna debe conservarse en la nevera (preferiblemente en la puerta). Puede resistir 6-8 horas fuera la misma, siempre que no estén expuestas a mucho calor. No congelar (porque se inutilizan y hay que solicitar una nueva).

■ ¿UN ALÉRGICO AL POLEN SE PUEDE VACUNAR EN PRIMAVERA?

Tradicionalmente, las vacunas de polenes se administraban antes de la primavera y se suspendían al llegar

esta. Este procedimiento lo justificaba el temor a reacciones adversas debidas al efecto sobredosis (polenes de la vacuna + polenes atmosféricos primaverales).

Hace unos años, se demostró que el beneficio de un tratamiento continuado, a lo largo de 3-5 años, es superior, a largo plazo, al de una vacunación interrumpida y reiniciada cada año. Como consecuencia, se han empezado a administrar vacunas de polenes que no se interrumpen al llegar la primavera.

La aparición de la especialidad en Alergología y la creación de las unidades de inmunoterapia han contribuido, decisivamente, a mejorar la administración de vacunas antialérgicas y a optimizar las pautas; por lo que en la actualidad existen alergólogos que administran a sus pacientes alérgicos vacunas de polenes en dosis invariables durante todo el año, con resultados excelentes. El requisito imprescindible para poder administrar la dosis será siempre, y haciendo más hincapié en primavera en los pacientes polínicos, que este se encuentre estable a nivel de síntomas bronquiales: que no tenga tos, ni sibilantes ("pitos" en el pecho) o disnea ("ahogo") en los días previos, para poder administrar la dosis de inmunoterapia sin reducir, manteniendo la seguridad de la misma.

En cualquier caso, las normas de manejo de una vacuna antialérgica nunca deben generalizarse, y solamente corresponde al especialista la recomendación de una u otra forma de administración.

■ ¿POR QUÉ SON VARIOS AÑOS DE TRATAMIENTO?

No existe un período de tiempo definido para mantener la inmunoterapia. La referencia actual está en mantener ciclos de inmunoterapia en torno a cinco años, y nunca menos de tres. Esto no significa que no se puedan obtener resultados a corto plazo. De hecho, así ocurre en muchos casos; pero si se interrumpe el tratamiento, lo más probable es que los síntomas reaparezcan con la misma intensidad que antes de empezar.

Se puede explicar con un ejemplo gráfico: un organismo humano alérgico es como una piscina al aire libre y sin desagüe. La lluvia la va llenando progresivamente hasta que rebosa. El rebosamiento sería comparable a la aparición de los síntomas (a veces un pequeño charco, a veces una gran inundación). La inmunoterapia actuaría como un buzo que se sumerge y perfora un desagüe en el fondo. Al principio, el agujero es pequeño, pero suficiente para que baje el nivel dentro de la piscina, que ya puede recibir algo de lluvia sin rebosar. Si la perforación se detiene, un buen chaparrón volverá a hacer desbordarse la piscina, de modo que el buzo debe seguir

perforando el fondo, hasta conseguir un agujero suficientemente grande como para garantizar que el agua salga a un ritmo adecuado en cualquier año lluvioso. Esto suele llevarle varios años, y no es raro que algunas piscinas, ya tratadas, requieran pequeños trabajos de mantenimiento anuales sobre sus desagües.

En resumen, el paciente que recibe una vacuna no debe ceder a la tentación de abandonarla antes de que su alergólogo se lo autorice, aunque perciba que sus síntomas han mejorado notablemente en los primeros meses.

■ ¿ME PUEDO VACUNAR EN CASO DE PANDEMIA POR CORONAVIRUS?

Actualmente, el mundo se enfrenta a la COVID-19, una enfermedad que está causada por una nueva cepa de coronavirus humano, el coronavirus tipo 2 del síndrome respiratorio agudo grave (SARS-CoV-2). La COVID-19 afecta tanto a adultos como a niños. Sus síntomas más comunes son problemas respiratorios, fiebre, tos, falta de aire y dificultades para respirar. En casos graves puede causar neumonía, síndrome respiratorio agudo grave, insuficiencia renal y muerte.

Se deberá interrumpir la inmunoterapia, independientemente de la gravedad de la enfermedad, hasta que los síntomas se hayan resuelto completamente y/o se haya realizado una cuarentena adecuada en los casos diagnosticados de COVID-19 (con un resultado positivo de la prueba PCR) o si existe sospecha de infección por SARS-CoV-2 (pacientes con síntomas compatibles y contacto con personas que sean positivas a este virus). Podrá administrarse en los pacientes recuperados después de la infección por SARS-CoV-2 y en pacientes alérgicos no infectados.

A fecha de enero de 2021 son dos las vacunas autorizadas en España frente a COVID-19: Comirnaty® (Pfizer-BioNTech) y Moderna®. Ambas se pueden emplear de forma indistinta para la población actual a vacunar al tener perfil de eficacia clínica y seguridad muy similares.

Estas vacunas contienen polietilenglicol (PEG), un componente que se encuentra habitualmente en medicamentos y en cosméticos. Es extremadamente raro ser alérgico a esta sustancia.

Estará contraindicada la vacunación en aquellas personas que hayan tenido una reacción alérgica a una

dosis previa de cualquiera de estas dos vacunas o bien que tengan antecedentes de reacciones anafilácticas confirmadas a PEG o a polisorbato. No son contraindicaciones el tener alergia a:

- Animales, alimentos, insectos, látex u otras alergias no relacionadas con vacunas o medicación inyectable.
- Alergia a fármacos administrados por vía oral.
- Alergias no graves a otras vacunas o fármacos inyectables.
- Tener familiares alérgicos
- Cualquier otro cuadro de anafilaxia no relacionado con vacunas o con fármacos inyectables.

No hay que realizar ningún tipo de intervalo especial entre la inmunoterapia con alérgenos y la vacunación frente a COVID-19.

Se puede consultar más información sobre vacunas COVID-19 en: <https://www.andavac.es/>

■ BIBLIOGRAFÍA

- ABRAMSON, M. J., R. M. PUY, y J. M. WEINER. «Injection allergen immunotherapy for asthma». *Cochrane Database Syst Rev*, 8 (2010): CD001186.
- *Cartilla de inmunoterapia sublingual*. <https://www.seaic.org/profesionales/blogs/inmunoterapia/cartilla-de-inmunoterapia-sublingual.html>. (Fecha de consulta: 13 de septiembre de 2020.)
- *Cartilla de seguimiento de inmunoterapia subcutánea*. <https://www.seaic.org/profesionales/blogs/inmunoterapia/cartilla-de-seguimiento-de-inmunoterapia-subcutanea.html>. (Fecha de consulta: 13 de septiembre de 2020.)
- DE LUQUE PIÑANA, V., T. CHIVATO PÉREZ, F. J. IGLESIAS SOUTO, y O. ESTESO HONTORIA. «Manejo práctico de la inmunoterapia». En I. J. Dávila González, I. Jáuregui Presa, J. M. Olaguibel Rivera y J. M. Zubeldia Ortúño, eds. *Tratado de alergología*. 2.ª ed. Madrid: Ergon, 2015, 1.211-1.227.
- MORENO AGUILAR, C., M. A. GONZALO GARIJO, e I. SÁNCHEZ MACHÍN. «Seguridad y eficacia de la Inmunoterapia». En I. J. Dávila González, I. Jáuregui Presa, J. M. Olaguibel Rivera y J. M. Zubeldia Ortúño, eds. *Tratado de alergología*. 2.ª ed. Madrid: Ergon, 2015, 1.181-1.194.
- ZUBERBIER, T., C. BACHERT, P. J. BOUSQUET, G. PASSALACQUA, G. WALTER CANONICA, H. MERK, et al. «GA² LEN/EAACI pocket guide for allergen-specific immunotherapy for allergic rhinitis and asthma». *Allergy*, 65 (2010): 1.525-1.530.

Glosario

A

Abedul (*Betula*): género de árboles caducifolios de la familia *Betulaceae* y del orden *Fagales*. La familia incluye a varios tipos de abedul, a los alisos y los avellanos.

Academia Europea de Alergia e Inmunología Clínica (EAACI): organización sin fines de lucro para médicos, investigadores y profesionales de la salud aliados europeos en el campo de la Alergia y la Inmunología clínica.

Acaricidas: plaguicida químico que se utiliza para eliminar, controlar o prevenir la presencia o acción de los ácaros.

Ácaros: subclase de arácnidos, con cerca de 50.000 especies descritas, que forman parte de los ecosistemas terrestres y acuáticos. La subclase incluye a parásitos como el ácaro de la sarna (*Sarcoptes scabiei*), a las garrapatas, a los ácaros del polvo doméstico (género *Dermatophagoides*) y a otros ácaros alergénicos menores, llamados de depósito o de almacén (géneros *Lepidoglyphus*, *Tyrophagus*, *Acarus*, *Blomia*, *Euroglyphus*, etc.).

Ácaros domésticos. Véase Ácaros.

Ácaros de depósito o de almacenamiento. Véase Ácaros.

Adrenalina (epinefrina): hormona suprarrenal que actúa como neurotransmisor y que se utiliza como fármaco en las reacciones alérgicas graves y otras situaciones, por su capacidad de aumentar la frecuencia cardíaca, contraer los vasos sanguíneos y dilatar las vías aéreas.

Acelerantes: sustancias que pueden provocar un aumento en la velocidad de un proceso químico natural o artificial. Existen diversos acelerantes empleados en la vulcanización del caucho implicados en las dermatitis alérgicas por gomas.

Acetilcolina: neurotransmisor clave con múltiples efectos a nivel del sistema musculoesquelético (tono y fuerza muscular), cardiovascular (vasodilatación, disminución de la frecuencia cardíaca), digestivo (salivación, náuseas, diarrea), respiratorio (constricción de los bronquios) y urinario (micción); así como a nivel del ojo (contracción de la pupila, acomodación) y la piel (sudoración).

Ácidos grasos omega 3 ($\omega 3$): grupo de ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga que se encuentran en alta proporción en el pescado azul y ciertos mariscos, y en algunas

fuentes vegetales tales como el aceite de soja o las nueces. El prototipo es el ácido linolénico.

Ácidos grasos omega 6 ($\omega 6$): grupo de ácidos grasos poliinsaturados presentes en todos los aceites vegetales y en la piel de los animales. El prototipo es el ácido linoleico.

Ácido linoleico. Véase Ácidos grasos omega 6 ($\omega 6$).

Ácido linolénico. Véase Ácidos grasos omega 3 ($\omega 3$).

Ácido tranexámico: fármaco antifibrinolítico que bloquea la formación de plasmina, lo que en definitiva inhibe la disolución de los coágulos (fibrinólisis). Está también indicado para la profilaxis y el tratamiento de los episodios agudos de angioedema hereditario (AEH) (véase).

Acrilatos: sales y ésteres del ácido acrílico y metacrílico (metacrilatos) (véase).

Adenopatías (linfadenopatía): tumefacción, aumento de volumen o inflamación de los ganglios linfáticos.

Adyuvante: sustancia que se añade a una vacuna para potenciar o dirigir la respuesta inmunológica frente a un antígeno.

Aeroalérgeno: alérgeno transportado pasivamente por el aire.

Aerobiología: rama de la biología que estudia partículas orgánicas transportadas pasivamente por el aire, como pólenes, esporas de hongos o microorganismos.

Albúmina sérica bovina (BSA). Véase Proteínas del suero de leche.

Alergenicidad: es la capacidad de una molécula determinada para provocar una reacción alérgica en individuos sensibilizados.

Alérgeno natural (nativo): alérgeno que procede de una fuente natural (polen, ácaro, fruta, etc.).

Alérgeno ocupacional: alérgeno presente en el sitio de trabajo u ocupación habitual de la persona alérgica.

Alérgeno recombinante: alérgeno que tiene un origen biotecnológico sintetizado con técnicas de ingeniería genética.

Alergia: respuesta exagerada (reacción de hipersensibilidad) del sistema defensivo (sistema inmunitario) del paciente, que identifica como nocivas determinadas sustancias inocuas (como pueden ser los pólenes de determinadas plantas o los

ácaros del polvo doméstico), habitualmente toleradas por la mayoría de las personas.

Alergia a proteínas de leche de vaca (APLV): reacción adversa del organismo de base inmunológica frente a las proteínas lácteas.

Alergia cruzada. Véase *Reactividad cruzada*.

Alergia o intolerancia a analgésicos: toda reacción adversa de base inmunológica a fármacos analgésicos y antiinflamatorios, ya sea mediada por IgE (alergia) como por otros mecanismos (intolerancia).

Alergia tipo I (reacción de hipersensibilidad inmediata): enfermedad desencadenada a través de un mecanismo de sensibilización por medio de anticuerpos IgE. Véase *Hipersensibilidad inmediata*.

Alergia tipo IV (reacción de hipersensibilidad retardada): enfermedad desencadenada a través de un mecanismo de sensibilización por medio de linfocitos T. Véase *Hipersensibilidad retardada*.

Alergología: especialidad médica que comprende el conocimiento, diagnóstico y tratamiento de las enfermedades producidas por mecanismos inmunológicos, con especial atención a la alergia, con las técnicas que le son propias.

Alergólogo/a: facultativo especialista en Alergología.

Alexitimia: incapacidad para identificar y expresar las emociones propias.

Alfa-Gal: carbohidrato (azúcar) de la carne de mamíferos, responsable de un tipo de alergia alimentaria a la carne roja adquirida por picaduras de garrafa. Véase *Galactosa-alfa-1,3-galactosa*.

Alfa-lactoalbúmina (ALA). Véase *Proteínas del suero de leche*.

Alternaria: hongo ascomiceto cuyas esporas están en suspensión en el aire durante todo el año, predominantemente entre primavera y otoño, y son capaces de producir alergia respiratoria (rinitis y/o asma).

Alveolitis alérgica extrínseca: enfermedad pulmonar causada por la inhalación repetida de polvos orgánicos u hongos, que producen una respuesta inmunológica difusa en el tejido pulmonar. Véase *Neumonitis por hipersensibilidad*.

Alvéolo pulmonar: saco terminal del árbol bronquial en donde tiene lugar el intercambio gaseoso entre el aire inspirado y la sangre.

Ambrosía: género de plantas herbáceas que comprende una treintena de especies de plantas anuales o perennes, cuyo polen es muy alergénico, y una de las causas principales de rinoconjuntivitis y asma alérgicos en el continente americano.

Aminoácido: molécula elemental constituyente de las proteínas.

Aminoglucósido: familia de antibióticos bactericidas con actividad predominante contra bacterias gramnegativas y aeróbicas, que incluye antibióticos como: estreptomicina, gentamicina, amikacina, tobramicina o neomicina.

Anafilaxia (choque anafiláctico): reacción alérgica súbita grave causada por alergia a alimentos, medicamentos o picaduras, de naturaleza sistémica (suele comprender varios órganos o sistemas), que puede incluir urticaria, vómitos, diarrea, hipotensión, dificultad respiratoria grave o incluso asfixia, y poner, por tanto, en riesgo la vida del paciente. Véase *Choque anafiláctico*.

Analgesicos opiáceos: agentes analgésicos mayores, procedentes de los alcaloides naturales del opio (ej.: morfina y codeína) y sus derivados semisintéticos (ej.: heroína y oxicodeína) o sintéticos (ej.: petidina y metadona).

Anamnesis: información clínica proporcionada por el paciente al médico, que forma la base de la historia clínica.

ANCA. Véase *Anticuerpos anticitoplasmicos*.

Andrógenos: hormonas sexuales masculinas, incluyendo la testosterona y sus derivados.

Andrógenos atenuados: esteroides sintéticos derivados de la hormona sexual masculina etinil-testosterona, con propiedades androgénicas mucho más débiles, y utilizados en el tratamiento de mantenimiento del angioedema hereditario, tanto en hombres como en mujeres. Pertenece a este grupo el danazol y el estanazolol.

Anemófila: tipo de planta cuyos polenes se transportan por el aire para asegurar su propagación.

Anestesia: bloqueo farmacológico de la sensibilidad táctil y dolorosa de una persona, en todo o parte de su cuerpo, acompañada o no de pérdida de conciencia.

Anestesia epidural o peridural: introducción de anestésico local en el espacio epidural, bloqueando así las terminaciones nerviosas en su salida de la médula espinal.

Anestesia raquídea o intradural: administración de fármacos anestésicos o morfina en el espacio subaracnoidal, bloqueando así las terminaciones nerviosas en su salida de la médula espinal, con un efecto más rápido que la anestesia epidural.

Anfotericina B: fármaco antifúngico intravenoso utilizado en las enfermedades graves causadas por hongos (micosis sistémicas).

Angioedema: tumefacción (hinchazón) de la piel que se produce por el mismo mecanismo que los habones de la urticaria, pero en las capas más profundas de la piel, y sobre todo en las áreas de piel más laxa (párpados, labios, orejas), sin otras manifestaciones inflamatorias como enrojecimiento, picor o dolor. Puede acompañarse o no de urticaria y puede afectar a la glotis (cuerdas vocales), lo que constituye una urgencia médica.

Angioedema adquirido: angioedema no hereditario, que aparece de forma espontánea en cualquier momento de la vida. Puede presentarse junto con urticaria, o de forma aislada; puede ser agudo, recurrente o tener un curso crónico; y puede ser secundario a fármacos (AINE, antihipertensivos del grupo IECA, antidiabéticos del grupo de las gliptinas), o debido a deficiencias no hereditarias del C1-esterasa inhibidor (C1-INH) por enfermedades autoinmunes o linfoproliferativas, o a ciertas mutaciones genéticas. A menudo la causa es desconocida.

Angioedema hereditario (AEH): angioedema congénito, normalmente transmitido de forma familiar, autosómica dominante.

Angioedema hereditario con déficit de C1-INH: angioedema hereditario que se produce como resultado de una deficiencia congénita cuantitativa o funcional del C1-esterasa inhibidor (C1-INH).

Angioedema hereditario con C1-INH normal: angioedema congénito debido a mutaciones que afectan a la función del C1-INH o bien a enzimas de la cadena de activación de la bradicinina (la sustancia responsable de este tipo de angioedema), tales como ciertas mutaciones en el gen del factor XII de la coagulación.

Angioedema histaminérgico: tipo de angioedema que responde al tratamiento con antihistamínicos, corticoides u omalizumab.

Angioedema no histaminérgico: tipo de angioedema que no responde al tratamiento con antihistamínicos, corticoides u omalizumab.

Anisárido o anisáquido: parásito nematodo (gusano redondo) de la familia Anisakidae, que incluye parásitos como *Anisakis simplex*, *Pseudoterranova decipiens* y *Contracaecum*.

Anisakidosis, anisaquidosis, anisaquiosis. Véase *Anisaquiasis*.

Anisakis simplex: parásito nematodo de pescados y moluscos marinos perteneciente a la familia Anisakidae.

Anisaquiasis: infestación aguda por parásitos de la familia Anisakidae, principalmente *Anisakis simplex*.

Antagonistas de los receptores de angiotensina II (ARA-II): grupo de medicamentos utilizados contra la hipertensión arterial, que incluye fármacos como: azilsartán, candesar-tán, eprosartán, irbesartán, losartán, olmesartán, telmisartán y valsartán.

Antagonistas del calcio: grupo de medicamentos utilizados en la cardiopatía isquémica y la hipertensión arterial, que incluye fármacos como: amlodipino, diltiazem, felodipino, manidipino, nicardipino, nifedipino, nisoldipino o verapamilo.

Antibiótico: medicamento sintético o bien derivado de hongos u otros seres vivos que, a bajas concentraciones, mata o impide el crecimiento de ciertas clases de bacterias y otros microorganismos sensibles.

Antibiótico betalactámico: clase de antibiótico que posee un anillo beta-lactámico en su estructura molecular. Comprende la penicilina y todos sus derivados sintéticos, incluyendo: cefalosporinas, monobactams y carbapenems.

Anticolinérgicos: fármacos inhalados que actúan impidiendo que la acetilcolina realice su función en el músculo liso bronquial y, por tanto, mantienen al bronquio dilatado, lo que a su vez se traduce en una mejoría de síntomas y una reducción de la producción de secreciones bronquiales.

Anticuerpo: proteína secretada por el sistema inmunitario para identificar y neutralizar elementos extraños, denominados globalmente antígenos, tales como bacterias, virus, parásitos. También se le denomina inmunoglobulina.

Anticuerpos antitransglutaminasa tisular: anticuerpos frente al gluten de los cereales, utilizados como marcador en la enfermedad celíaca.

Anticuerpos antitiroideos: autoanticuerpos frente a las células propias de la glándula tiroides, utilizados como marcador de distintas enfermedades autoinmunes.

Anticuerpo bloqueante: inmunoglobulina de clase IgG que se produce como consecuencia de la inmunoterapia (vacunas para el tratamiento de la alergia), y que se combina con el alérgeno bloqueando la unión de este a anticuerpos IgE y, evitando, por tanto una futura reacción alérgica.

Anticuerpo específico: anticuerpo dirigido específicamente contra un antígeno o alérgeno en particular.

Anticuerpo IgE (inmunoglobulina E o IgE): anticuerpo especializado por el sistema inmunitario para identificar y neutralizar parásitos, y que es responsable de las reacciones alérgicas o de hipersensibilidad inmediata. Véase *IgE*.

Anticuerpo monoclonal: anticuerpo obtenido artificialmente por biotecnología en el laboratorio y dirigido específicamente contra una porción concreta de una proteína del organismo humano.

Anticuerpo monoclonal anti-IgE: anticuerpo obtenido artificialmente en el laboratorio y dirigido específicamente contra la inmunoglobulina E (IgE) humana con fines terapéuticos. Véase *Omalizumab*.

Anticuerpo precipitante. Véase *Precipitin*s.

Antifúngico o antimicótico: sustancia o medicamento con capacidad de evitar el crecimiento y desarrollo de algunos tipos de hongos.

Antioxidantes: sustancias o moléculas que impiden la producción de radicales libres de oxígeno durante el metabolismo celular, inhibiendo así el estrés oxidativo (véase) que acelera la vejez y muerte de las células.

Antígeno: cualquier sustancia que el organismo considera extraña y que posee la capacidad de desencadenar una respuesta inmunológica.

Antígeno completo: antígeno que posee dos características: especificidad (estructura química capaz de ser reconocida por el sistema inmunitario) e inmunogenicidad (capacidad de desencadenar una respuesta por parte de dicho sistema).

Antígeno incompleto. Véase *Hapteno*.

Antígeno purificado: sustancia antigénica procesada en el laboratorio para eliminar impurezas, con fines diagnósticos o terapéuticos.

Antihistamínico: fármaco que inhibe los efectos de la histamina. Se usa, en general, para referirse a los antihistamínicos H1.

Antihistamínico H1: medicamento capaz de inhibir los efectos que ejerce la histamina a través de sus receptores H1, como son: picor, aparición de habones, lagrimeo, goteo nasal, etc. El grupo incluye fármacos clásicos o de 1.^a generación (como clorferinamina, difenhidramina, hidroxicina, etc.) y de 2.^a generación o no sedantes (como bilastina, cetirizina, desloratadina, ebastina, levocetirizina, loratadina, rupatadina, etc.).

Antiinflamatorio: fármaco que inhibe la inflamación a nivel de los tejidos.

Antiinflamatorio no esteroideo (AINE): medicamento utilizado contra el dolor y la inflamación, con un mecanismo de acción antiinflamatoria distinto y menos potente que los corticoides.

Antileucotrieno: fármaco que inhibe la acción de los leucotrienos. Se utiliza fundamentalmente como antiasmático.

Antimicrobiano. Véase Antibiótico.

Antirretroviral: medicamento para el tratamiento de la infección por el retrovirus VIH, causante del sida.

APLV. Véase Alergia a proteínas de leche de vaca

Apoptosis: muerte celular programada o provocada por el mismo organismo, con el fin de controlar su desarrollo y crecimiento.

ARIA (Consenso Internacional sobre el Tratamiento de la Rinitis Alérgica): documento de consenso sobre el diagnóstico y tratamiento de la rinitis alérgica y sus enfermedades asociadas, conocido por las siglas de su nombre original en inglés, *Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma*.

Asma (asma bronquial): enfermedad crónica del aparato respiratorio caracterizada por una respuesta constrictora exagerada del árbol bronquial (hiperreactividad bronquial), reversible espontáneamente o con tratamiento.

Asma alérgica (atópica o extrínseca): asma inducida y desencadenada por una hipersensibilidad a alérgenos inhalados (domésticos, ambientales u ocupacionales).

Asma cardíaca: respiración sibilante similar al asma, pero que ocurre en la insuficiencia cardíaca, cuando se produce acumulación de líquido en los pulmones (edema pulmonar) y alrededor de las vías aéreas.

Asma corticodependiente: enfermedad asmática que persiste mal controlada pese a recibir tratamiento con una combinación de corticoides inhalados a dosis máximas y broncodilatadores de acción prolongada en el último año, y/o con necesidad de corticoides orales.

Asma del panadero: enfermedad asmática desencadenada por una hipersensibilidad ocupacional a harinas de cereales y/o a sus aditivos o contaminantes biológicos.

Asma inducida por agentes irritantes: asma que ocurre tras exposición a altas concentraciones de diferentes gases, humos o vapores con propiedades irritantes, de forma aguda o por exposición intermitente. Véase Síndrome de disfunción reactiva de las vías respiratorias (RADS).

Asma inducida por ejercicio: crisis de asma transitoria que se desencadena al realizar ejercicio físico.

Asma intrínseca: enfermedad asmática en la que no se pueden identificar alérgenos como desencadenantes de las crisis.

Asma exacerbada en el trabajo: asma bronquial preexistente, que empeora por la inhalación de sustancias irritantes en el lugar de trabajo.

Asma ocupacional o profesional: asma causada por la inhalación de sustancias alergénicas en el lugar de trabajo, tales como harinas, polvo de madera, caspa de animales o productos químicos causantes de alergia.

Aspergillus: género de moho (u hongo filamentoso) con más de 200 especies, cuyo hábitat natural es la paja almacenada y el compostaje, y que tiene carácter oportunista, esto es, capacidad de infectar a personas con el sistema inmunitario comprometido.

Aspergillus fumigatus: hongo del género *Aspergillus*, que con mayor frecuencia causa enfermedad alérgica o infecciosa.

Aspergiloma (micetoma o bola fúngica): acúmulo de hifas de *Aspergillus* que crece en cavidades pulmonares preexistentes.

Aspergilosis broncopulmonar alérgica (ABPA): enfermedad respiratoria que resulta de una reacción de hipersensibilidad al hongo *Aspergillus fumigatus* que coloniza la vía aérea.

Atelectasia: colapso o disminución del volumen pulmonar debido a tapones de moco o a otras enfermedades pulmonares y extrapulmonares.

Atopia: predisposición genética para sensibilizarse y producir anticuerpos IgE como respuesta frente a alérgenos comunes.

Atópico/a: individuo que presenta atopia, con tendencia a desarrollar eccema, rinitis, asma o alergia alimentaria.

Atrofia: disminución en el desarrollo, volumen y actividad de los tejidos de un órgano.

Autoinyector de adrenalina (epinefrina): dispositivo con una cierta cantidad precargada de adrenalina para su inyección intramuscular inmediata, por la propia persona que sufre una reacción alérgica o por un familiar o persona responsable del paciente.

Autoinmune: enfermedad que resulta del ataque del sistema inmunitario a las células del propio organismo.

Azatadina: antihistamínico de 1^a generación.

Azelastina: antihistamínico de uso tópico en colirios y nebulizadores nasales.

■ B

Bacterias gramnegativas: las bacterias que no se tiñen de azul o violeta oscuro por la tinción de Gram. El grupo incluye a muchas bacterias que causan enfermedades como meningitis, gonorrea, enfermedades respiratorias, urinarias y gástrico-intestinales.

Bactericida: sustancia capaz de matar bacterias.

Bacteriostático: sustancia capaz de inhibir el crecimiento y reproducción de las bacterias.

Basófilo: tipo de leucocito (glóbulo blanco) en el que se acumula la histamina que circula por la sangre.

Bebé de alto riesgo alérgico: recién nacido con uno o ambos progenitores o hermanos mayores con alguna enfermedad

alérgica (rinitis, asma, eccema atópico, alergia a alimentos, etc.).

Benralizumab: anticuerpo monoclonal humanizado recombinante dirigido contra el receptor de la interleucina humana 5, expresado en la superficie de eosinófilos y basófilos. Su uso está indicado en pacientes adultos con asma grave eosinofílica no controlada.

Beta-adrenérgico. Véase *Agonista beta-adrenérgico*.

Betabloqueante: fármaco que bloquea los receptores beta de la adrenalina y la noradrenalina, utilizado en el tratamiento de la cardiopatía isquémica, la hipertensión arterial o las enfermedades asociadas con temblor.

Betalactámico. Véase *Antibiótico betalactámico*.

Beta-lactoglobulina (BLG). Véase *Proteínas del suero de leche*.

Betula. Véase *Abedul*.

Big data (macrodatos): conjuntos de datos numerosos y complejos, que precisan de aplicaciones informáticas no tradicionales de procesamiento para extraer valor de los datos almacenados, y formular predicciones a través de los patrones observados.

Bilastina: antihistamínico H1 no sedante o de 2^a generación.

Biológicos (biofármacos o productos biofarmacéuticos): conjunto de medicamentos obtenidos por biotecnología y elaborados con materiales de origen biológico, a partir de un organismo vivo o sus productos. El término incluye a vacunas, hemoderivados, hormonas, anticuerpos monoclonales y proteínas de fusión, entre otros.

Biopsia de médula ósea: extracción de tejido blando (médula) del interior de un hueso con fines diagnósticos en distintas enfermedades sanguíneas y en la mastocitosis.

Biosimilar: producto biológico obtenido artificialmente por biotecnología en el laboratorio, de características similares a los productos biofarmacéuticos (anticuerpo monoclonal, proteínas de fusión, etc.).

Blefaritis: inflamación de los párpados.

Blefaritis de contacto: inflamación de los párpados debida a una alergia de contacto.

Blefaroconjuntivitis: inflamación simultánea de los párpados y la conjuntiva.

Bradicinina: sustancia presente en el organismo que causa dilatación de los vasos sanguíneos. Disminuye la presión arterial y es la principal sustancia responsable del angioedema.

Broncoconstricción: estrechamiento o constrictión de los bronquios. Véase *Broncoespasmo*.

Broncodilatador: fármaco que dilata los bronquios.

Broncodilatador de acción prolongada (LABA): fármaco broncodilatador utilizado como tratamiento de fondo en el asma bronquial y otras enfermedades respiratorias.

Broncodilatador de rescate o de acción corta (SABA): fármaco broncodilatador utilizado a demanda y como trata-

miento de las crisis o agudizaciones en el asma bronquial y otras enfermedades respiratorias.

Broncoespasmo: constricción o estrechamiento difuso de las vías aéreas del árbol bronquial. Véase *Broncoconstricción*.

Broncoscopia: procedimiento médico que utiliza un sistema óptico para ver el interior de las vías respiratorias.

Bronquiectasias: dilataciones anormales e irreversibles de los bronquios, generalmente en forma de saco.

Bronquio: cada uno de los conductos tubulares en que se bifurca la tráquea y que conducen el aire a través de los pulmones, a los bronquiolos y finalmente a los alvéolos pulmonares.

Budesonida: medicamento de la familia de los corticosteroides disponible como inhalador, aerosol nasal, crema y formulaciones orales y rectales, para el tratamiento a largo plazo del asma, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, la rinitis alérgica, la poliposis nasal, las dermatitis, y ciertas enfermedades del aparato digestivo.

■ C

C1-esterasa inhibidor: proteína presente en la sangre cuya función es prevenir la activación espontánea del sistema del complemento (véase). También participa en los procesos de coagulación. Su deficiencia se asocia con el desarrollo de episodios de angioedema por sobreproducción secundaria de bradicinina.

C1-inhibidor (C1-INH). Véase *C1-esterasa inhibidor*.

Calendario polínico: representación gráfica de la dinámica anual de los principales tipos de polen de una localidad, región o país.

Calicreinas (tisular y plasmática): enzimas que liberan y activan los mediadores llamados cininas, como la bradicinina (véase) desde sus precursores.

Calidad de vida relacionada con la salud: evaluación subjetiva de los efectos físicos, mentales y sociales de la enfermedad en la vida diaria, y el impacto de estos efectos en el nivel de bienestar subjetivo.

Cámara de inhalación. Véase *Cámara espaciadora*

Cámara espaciadora: dispositivo para administrar medicamentos en forma de aerosol, diseñado para mejorar el rendimiento de los inhaladores en el tratamiento de las enfermedades respiratorias.

Candidiasis: infección causada por sobrecrecimiento de hongos oportunistas del género *Candida*.

Capa córnea: capa más externa (superficial) de la epidermis.

Capacidad vital: cantidad máxima de aire que una persona puede expulsar de los pulmones tras una inhalación máxima.

Carbamatos: compuestos orgánicos utilizados en la fabricación de poliuretanos, insecticidas y medicamentos.

Carcinógeno: agente físico o químico capaz de producir algún tipo de cáncer.

Caseína: proteína principal de la leche de vaca, oveja, cabra u otros mamíferos, presente en la parte sólida cuando se cuaja.

Cataratas: opacificación (pérdida de transparencia) total o parcial del cristalino del ojo.

Celiaquía. Véase *Enfermedad celíaca*.

Célula dendrítica: célula especializada del sistema inmunitario, capaz de fagocitar (digerir) patógenos y de procesar antígenos para presentarlos a otras células especializadas del sistema inmunitario. Véase *Célula presentadora de antígeno, CPA*.

Célula epitelial: célula especializada que reviste y ayuda a proteger los órganos mediante la producción de moco u otras secreciones, o por medio de vellos de pequeño tamaño llamados cílios, que ayudan a eliminar sustancias extrañas mediante un sistema de barrido.

Célula plasmática: célula producida por diferenciación de los linfocitos B (un tipo de glóbulo blanco especializado). Ante su estimulación por bacterias, virus u otros antígenos produce anticuerpos para combatir dichos antígenos.

Célula presentadora de antígeno (CPA): grupo diverso de células del sistema inmunitario cuya función es la de captar, procesar y presentar antígenos sobre sus membranas para que sean reconocidos por linfocitos T, permitiendo así iniciar la respuesta inmunitaria.

Cenizo. Véase *Chenopodium*.

Cetirizina: antihistamínico H1 no sedante o de 2^a generación, derivado de la hidroxizina (véase).

Ciencias ómicas: ciencias que permiten estudiar a gran escala un gran número de moléculas implicadas en el funcionamiento de un organismo, tales como genes (genómica), proteínas (proteómica) o metabolitos (metabolómica).

Chenopodium: género de plantas fanerógamas (con semilla), que incluye cerca de 150 especies, conocidas genéricamente como cenizos o quinoas.

Choque anafiláctico: situación grave consistente en taquicardia, hipotensión, acompañada o no de pérdida de conciencia, y generalmente otros síntomas como urticaria, prurito, broncoespasmo, dolor abdominal, mareo, etc. Es la manifestación más grave de una reacción alérgica sistémica y puede ser mortal. Véase *Anafilaxia*.

Ciclofosfamida: medicamento utilizado como inmunosupresor en enfermedades autoinmunes, y también en la quimioterapia del cáncer por su capacidad de impedir el crecimiento de las células cancerígenas.

Ciclooxygenasa: enzima que permite al organismo producir unas sustancias llamadas prostaglandinas (véase), fundamentales en todos los procesos de inflamación. Los anti-inflamatorios no esteroideos (AINE) como la aspirina o el ibuprofeno, ejercen su mecanismo de acción inhibiendo la acción de esta enzima.

Ciclosporina: medicamento inmunosupresor que disminuye la acción del sistema inmunitario, utilizado para el rechazo de órganos trasplantados. A veces es utilizado en pacientes

con dermatitis atópica grave y localmente en pacientes con queratoconjuntivitis grave.

Cigarrillo antiasmático: cigarrillo de estramonio utilizado en la primera mitad del siglo XX en el tratamiento del asma.

Ciguatera: intoxicación alimentaria producida por el consumo de pescados tropicales y subtropicales que contienen unas toxinas producidas por las microalgas de su dieta (ciguatoxinas).

Ciproheptadina: antihistamínico de 1^a generación.

Cirugía bariátrica: conjunto de procedimientos quirúrgicos usados para tratar la obesidad, buscando disminución del peso corporal y como alternativa al tratamiento con otros medios no quirúrgicos.

Citocina (citoquina): proteína con acciones proinflamatorias y/o antiinflamatorias, producida por linfocitos y otras células, que regula la función tanto de la misma célula que la produce, como de otros tipos celulares. También se denomina linfocina (linfoquina) o interleucina.

Citoesqueleto: conjunto de filamentos que forman el soporte estructural de las células.

Citoquina. Véase *Citocina*.

Citosina: Una de las cuatro bases nitrogenadas que forman parte de los ácidos nucleicos.

Cladosporium: hongo ascomiceto cuyas esporas están en suspensión en el aire durante todo el año, predominantemente al final del verano y otoño, y son capaces de producir alergia respiratoria (rinitis y/o asma).

Clorfeniramina: antihistamínico de 1^a generación.

Clorhexidina: sustancia antiséptica de acción bactericida y fungicida.

Clorofila: pigmento de color verde que se encuentra en las plantas y diversas algas, indispensable en la fotosíntesis (véase), el proceso que permite a las plantas producir energía a partir de la luz solar.

Cofactores de alergia alimentaria: ciertos factores que, asociados a la ingestión del alimento culpable, son necesarios para la aparición de una reacción alérgica o para agravarla, tales como el ejercicio físico, el ayuno prolongado, la menstruación, el alcohol o los antinflamatorios.

Colirio: preparado farmacéutico en vehículo acuoso (gotas) que se aplica en los ojos para el tratamiento de distintas enfermedades oculares.

Colitis hemorrágica o alérgica (proctitis benigna): reacción adversa pasajera de los lactantes a la leche materna o de fórmula adaptada, consistente en diarrea sanguinolenta benigna y sin afectación del estado de salud.

Complejo principal de histocompatibilidad. Véase *Sistema principal de histocompatibilidad*.

Compuesto orgánico volátil (COV): hidrocarburo que, en circunstancias normales, se encuentra en forma gaseosa o tiene una alta volatilidad a temperatura ambiente.

Conalbúmina (u ovotransferrina): proteína contenida en la clara de huevo, partícipe frecuente en la alergia alimentaria al huevo.

Concentrado de C1-INH: medicamento para el tratamiento del angioedema hereditario (véase), a base de una proteína llamada inhibidor de C1 esterasa (C1-INH) obtenida del plasma (parte líquida) de la sangre. Véase *C1-esterasa inhibidor* y *C1-inhibidor* (C1-INH).

Conjuntivitis: inflamación de la conjuntiva del ojo.

Conjuntivitis alérgica: inflamación de la conjuntiva del ojo causada por una reacción alérgica.

Conjuntivitis infecciosa: inflamación de la conjuntiva del ojo causada por una infección bacteriana o vírica.

Consentimiento informado: procedimiento formal cuyo objetivo es aplicar el principio de autonomía del paciente y por el cual este otorga su permiso para la realización de un acto médico después de ser informado (o a sus familiares) sobre su enfermedad, los métodos diagnósticos y tratamientos disponibles, así como de los posibles riesgos y complicaciones que puedan originarse.

Contaminantes atmosféricos: sustancias presentes en la atmósfera, en forma de gases o partículas, procedentes de la combustión industrial y otras fuentes, con efectos perniciosos en los seres vivos y los elementos materiales.

Coriza: inflamación de la mucosa de la nariz que se acompaña de irritación local y emisión de secreciones mucosas o serosas. Véase *Rinitis* y *Rinocconjuntivitis*.

Coronavirus: familia muy extensa de virus de ácido ribonucleico (ARN) de cadena única. Incluye a la cepa SARS-CoV-2 (del inglés *severe acute respiratory syndrome coronavirus-2*), responsable de la pandemia COVID-19 (véase).

Corteza suprarrenal: región externa y más grande de la glándula suprarrenal (véase) en la que se producen y segregan los corticoides, u hormonas del grupo de los esteroides (véase). También es un sitio secundario de síntesis de andrógenos, u hormonas sexuales masculinas (véase).

Corticodependiente: paciente que no puede prescindir del tratamiento con corticosteroides para el control de su enfermedad.

Corticoide (corticosteroide, glucocorticoide): hormona del grupo de los esteroides producida por la corteza de las glándulas suprarrenales y sus derivados sintéticos. Son de amplia aplicación en medicina por sus propiedades antiinflamatorias, inmunosupresoras y por sus efectos sobre el metabolismo.

Corticoide de uso tópico: corticoide empleado en crema, pomada, ungüento, gel o loción sobre la piel o el cuero cabelludo, para reducir la inflamación en casos de eccema, psoriasis u otras dermatitis. También puede referirse al corticoide aplicado en colirio o al corticoide intranasal nebulizado.

Corticoide inhalado: corticoide administrado directamente en las vías aéreas mediante un aerosol presurizado.

Corticoide intranasal: corticoide administrado directamente en la mucosa nasal mediante nebulizadores con cánula nasal.

Corticoides blandos: fármacos de la familia de los corticoides, con la característica de ser activos solo en el lugar de aplicación, inactivándose rápidamente en la circulación general.

Cortisol (cortisona). Véase *Corticosteóide*

Corticosteroide. Véase *Corticosteóide*.

Costra: tejido temporal, de color rojizo o pardo, que cubre heridas o lesiones exudativas y que sirve de barrera protectora para la dermis en regeneración.

Cotinina: metabolito (producto de degradación) de la nicotina, utilizado para medir la exposición al humo activo y pasivo.

COVID-19: infección pandémica causada por el coronavirus SARS-CoV-2. Véase *Coronavirus*.

Coxib: medicamento del grupo de los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) que inhibe selectivamente la enzima ciclooxygenasa-2, manteniendo sus efectos antiinflamatorios. Posee un mejor perfil de seguridad que los AINE tradicionales, aunque sin el efecto antitrombótico y cardioprotector de estos.

Crepitante (estertor crepitante): sonido anormal, fino y burbujeante, que se percibe en la auscultación pulmonar y que suele deberse a la presencia de secreciones dentro de la luz de los bronquiolos o alvéolos (ej.: neumonitis de hiper-sensibilidad).

Crisis de asma: exacerbación de los síntomas de asma debida a un episodio de estrechamiento difuso de los bronquios. Véase *Broncoespasmo*.

Criterios de Hanifin y Rajka: requisitos necesarios para el diagnóstico clínico de la dermatitis atópica. Incluyen criterios mayores (picor, distribución característica, carácter crónico e historia personal o familiar de atopia), y muchos otros criterios menores.

Cromonas: grupo de fármacos que se utilizan para la profilaxis de los síntomas alérgicos. Su mecanismo de acción es estabilizar los mastocitos (véase) para inhibir la liberación de histamina y otros mediadores.

Cromosoma: cada uno de los segmentos largos de ADN que se encuentran en el núcleo de las células, agrupados en pares, y que contienen el código genético. Cada célula en el cuerpo humano tiene 23 pares de cromosomas (46 cromosomas en total), de los cuales la mitad proviene de la madre y la otra mitad del padre. Dos de los cromosomas, el X y el Y, determinan si se nace niño (XY) o niña (XX).

Crustáceo: animal del grupo de los artrópodos invertebrados que habita y se desarrolla en aguas marinas y sus entornos, y cuyo cuerpo está recubierto por un caparazón que lo protege. Se incluyen varios grupos de animales como: las langostas, las gambas, los cangrejos, los langostinos y los percebes.

Cumplimiento: realización por parte del paciente del plan de tratamiento pautado por su médico.

Cupresáceas: familia de las coníferas, del orden *Pinales*, formada por arbustos y árboles de hoja perenne, y que incluye especies como: ciprés, cedro, enebro, sabina, tuya y secuoya.

D

Danazol. Véase *Andrógenos atenuados*.

Dapsona: antibiótico de la familia de las sulfonas, usado en combinación con otros para el tratamiento de ciertas infecciones como la lepra o la malaria, y también para varios tipos de enfermedades autoinmunes de la piel.

Dartros. Véase *Pitiriasis alba*.

Dermatitis: término médico amplio que engloba distintas afecciones de la piel. A menudo se emplea como sinónimo de eccema.

Dermatitis atópica (eccema atópico): enfermedad de la piel caracterizada por erupciones pruriginosas y descamativas, más frecuente en niños, en la cual intervienen factores tanto ambientales como constitucionales. Véase *Atopia*.

Dermatitis connubial: dermatitis por el contacto con la sustancia responsable (perfume, cosmético, etc.) empleada por otro familiar o consorte.

Dermatitis de contacto (eccema de contacto): inflamación de la piel causada por el contacto directo con una sustancia que causa una reacción alérgica. Véase *Hipersensibilidad retardada*.

Dermatitis fotoalérgica. Véase *Fotodermatitis*

Dermatitis seborreica: enfermedad inflamatoria común de la piel grasa, que hace que se formen escamas blancas o amarillentas en zonas grasas como el cuero cabelludo, la cara o las orejas.

Dermatophagoides: género de ácaro del polvo predominante en los entornos domésticos. Las especies más abundantes son *D. pteronyssinus* y *D. farinae*. Sus principales alérgenos son las proteínas Der p1 (en las excretas del ácaro) y Der p2 (en el cuerpo del ácaro).

Dermatólogo/a: facultativo especialista en las enfermedades de la piel.

Dermatosis: término general utilizado para describir cualquier anomalía o lesión en la piel.

Dermografismo: tendencia exagerada a la producción de habones o ronchas en la piel como resultado del roce o raspado. Véase *Urticaria facticia*.

Dermografismo blanco: reacción paradójica al roce o raspado, característica de las pieles atópicas, donde la línea roja inicial es reemplazada en 10 segundos por una línea blanca y por ausencia de roncha.

Desalergenización: conjunto de medidas destinadas a limitar la exposición del paciente alérgico a los alérgenos que le producen síntomas.

Descamación: desprendimiento de la epidermis seca en forma de laminillas o escamas.

Descongestionantes: medicamentos que alivian la congestión nasal propia de las rinitis de cualquier causa.

Desensibilización: procedimiento médico que consiste en acostumbrar paulatinamente al organismo a un alérgeno

determinado (alimento, medicamento, inhalante), mediante su administración en dosis crecientes y progresivas.

Desgasificación: extracción de un gas de un recinto cerrado o de una sustancia.

Desloratadina: antihistamílico H1 no sedante o de 2^a generación; es el derivado activo principal de la loratadina y la rupatadina (véanse).

Determinación de IgE específica: técnica de laboratorio que permite cuantificar en el suero de una persona la sensibilización frente a uno o varios alérgenos, y se correlaciona muy bien con las pruebas cutáneas de alergia.

Dexclorfeniramina: antihistamílico H1 clásico o de 1^a generación.

Diabetes (diabetes mellitus): trastorno metabólico producido por un déficit absoluto o relativo de la hormona insulina y que cursa con una elevación de la concentración de azúcar en sangre.

Diagnóstico por componentes: diagnóstico de la alergia mediante el uso de componentes moleculares purificados o recombinantes, permitiendo diferenciar alérgenos específicos de la especie responsables de alergia real y falsos alérgenos implicados en reacciones cruzadas.

Diaminoxidasa (DAO): enzima presente en muchos tejidos, pero sobre todo en el intestino, los riñones y el útero, cuya función es la degradación de la histamina que se encuentra fuera de las células.

Difenhidramina: antihistamílico H1 clásico o de 1^a generación.

Dimenhidrinato: antihistamílico derivado de la difenhidramina (véase), empleado en la prevención y tratamiento del mareo de movimiento.

Disnea: sensación subjetiva de dificultad respiratoria o falta de aire.

Dispositivos de inhalación de polvo seco: dispositivos portátiles que permiten la inhalación de medicamentos para el tratamiento de las enfermedades respiratorias, sin necesidad del empleo de propelentes.

Dispositivos presurizados: dispositivos a presión que permiten la inhalación de medicamentos para el tratamiento de las enfermedades respiratorias, vehiculizados mediante gases propelentes.

Doble ciego: herramienta básica de la investigación clínica para prevenir el sesgo, por la cual ni el investigador ni el individuo participante en un estudio saben si este pertenece al grupo experimental o si es parte del grupo de control del experimento.

Dosis de mantenimiento: cantidad necesaria de un fármaco para mantener unos efectos sostenidos después de una o varias dosis iniciales.

Dosis terapéutica: dosis necesaria de un fármaco para lograr eficazmente un efecto determinado.

Doxepina: antidepresivo tricíclico con potente efecto antihistamílico H1 y anticolinérgico, empleado como tratamiento de segunda línea en la urticaria y otras dermatosis.

DRESS. Véase *Síndrome DRESS*.

Dupilumab: anticuerpo monoclonal recombinante que actúa mediante el bloqueo de la señalización del receptor común de las interleucinas IL4 e IL13, responsables de los síntomas de dermatitis atópica, el asma y la rinosinusitis crónica con poliposis nasal.

E

e-Health (e-Salud): práctica de cuidados sanitarios apoyada en las tecnologías de la información y las comunicaciones, para la atención, vigilancia, documentación y educación sanitarias.

Ebastina: antihistamínico H1 no sedante o de 2^a generación.

Eccema: afección de la piel caracterizada por picor, inflamación, enrojecimiento, vesículas y exudación, que puede afectar a diversas áreas del cuerpo y que a menudo se presenta como manifestación de una reacción alérgica. Véase *Dermatitis atópica*, *Dermatitis seborreica*, *Dermatitis alérgica de contacto*.

Eccema atópico. Véase *Dermatitis atópica*.

Eccema microbiano (numular o discoide). Véase *Eccema numular*.

Eccema seborreico. Véase *Dermatitis seborreica*.

Eccema de contacto. Véase *Dermatitis de contacto*.

Eccema numular (eccema microbiano): dermatitis inflamatoria crónica que se manifiesta como placas eccematosas en forma de monedas de diferente tamaño y es de evolución crónica y recidivante. En ocasiones, se acompaña de una sensibilización a un foco bacteriano.

Ecografía: técnica de imagen que utiliza ondas sonoras de alta frecuencia en vez de radiaciones, y que permite ver los órganos y estructuras internas del cuerpo.

Eczema. Véase *Eccema*.

Edema: acumulación de líquido (procedente del plasma sanguíneo) en el espacio tisular intercelular o intersticial.

Edema de glotis: urgencia médica que ocurre por acúmulo de líquido (edema) en las cuerdas vocales (glotis) que genera una disminución del espacio entre estas, lo cual puede llegar a producir asfixia.

Edema laríngeo. Véase *Edema de glotis*.

Efecto secundario: efecto indirecto, no deseado, de un fármaco que aparece como consecuencia de su acción farmacológica primaria y que depende en gran parte de la dosis.

Eficacia: capacidad de lograr un efecto deseado.

Eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenales: conjunto complejo de interacciones entre el hipotálamo (véase), la hipófisis (véase) y las glándulas suprarrenales (véase). Constituye una parte esencial del sistema neuro-endocrino que controla las reacciones al estrés.

ELISA (Enzyme-Linked Immuno-Sorbent Assay): técnica de laboratorio en la cual un antígeno inmovilizado se detecta

mediante un anticuerpo enlazado a una enzima capaz de generar un cambio de color o algún otro producto detectable. Véase *Inmunoensayo*.

Embolización arterial: procedimiento terapéutico que consiste en la obstrucción selectiva de la arteria que irriga un tumor o una lesión hemorrágica, mediante la colocación de una sustancia que provoca una trombosis local, con oclusión del vaso.

Endoscopia: técnica médica que consiste en la introducción de una cámara o lente dentro de un tubo o endoscopio, a través de un orificio natural o una incisión quirúrgica, para la visualización de un órgano hueco o cavidad corporal.

Endotípico: característica fenotípica (observable) de una enfermedad definida por un mecanismo biológico específico. Véase también *fenotipo*.

Endotoxina: componente lipopolisacárido (grasa + azúcar) de la pared externa de las bacterias gramnegativas, cuya inhalación provoca respuestas inflamatorias por parte del sistema inmunitario.

Enfermedad celíaca (celiaquía): enfermedad autoinmune que se caracteriza por diarrea debida a inflamación crónica del intestino delgado, causada por la ingestión de gliadina, una proteína vegetal que forma parte del gluten de los cereales.

Enfermedad del suero: reacción del sistema inmunitario a ciertos medicamentos, a proteínas circulantes del suero, o a los antisueros (suero antirrábico, antitetánico, etc.). Se caracteriza por la aparición tardía (días o semanas después de la administración) de fiebre, urticaria, ganglios inflamados y dolor en las articulaciones.

Enfermedades atópicas: grupo de enfermedades características de las personas atópicas. Se caracterizan por la predisposición genética para padecer alergia a sustancias inocuas para la población general.

Enfermedades autoinmunes: grupo de enfermedades originadas por una alteración del sistema inmunitario, el cual ataca las células del propio organismo porque son reconocidas como extrañas a él.

Enfermedades granulomatosas pulmonares: grupo de enfermedades pulmonares caracterizadas por la presencia de granulomas, que incluyen desde infecciones crónicas, como la tuberculosis o la lepra, hasta procesos inflamatorios como la sarcoidosis o la enfermedad de Churg-Strauss.

Enfermedad rara: término aplicado a aquellas que tienen una baja prevalencia, afectando entre 1/1.000 y 1/200.000 personas. Un 80 % de estas enfermedades son de origen genético. La Organización Europea de Enfermedades Raras (EURORDIS) estima que hay entre 5.000-7.000 enfermedades raras, que afectarían a un 6-8 % de la población de la Unión Europea.

Enfisema: enfermedad pulmonar en la cual los alvéolos pulmonares se hinchan de manera excesiva, hasta la destrucción de sus paredes. Esto causa una disminución de la función respiratoria y sensación de falta de aire.

Ensayo clínico: procedimiento experimental utilizado para valorar la eficacia y seguridad de un nuevo medicamento o

técnica diagnóstica o terapéutica, comparándose con otros tratamientos o técnicas ya existentes y validadas.

Enterocolitis inducida por proteínas de la dieta (FPIES): cuadro de vómitos repetidos, distensión abdominal, hipotensión y mal estado general, que ocurre en 60-90 minutos tras la ingestión de un alimento. Es de base inmunológica no mediada por IgE, y puede ser grave.

Enteropatía por proteínas de leche de vaca: cuadro de diarrea crónica del lactante con distensión abdominal y escasa ganancia ponderal, que desaparece tras la retirada de la leche de la dieta y reaparece con su introducción. Es de base inmunológica, no mediada por IgE.

Entomófila: tipo de planta cuya fecundación se efectúa por medio de los insectos que transportan su polen.

Enzima: proteína que origina o acelera una reacción química en el organismo.

Eosinofilia: aumento anormal de la cifra de eosinófilos en la sangre (eosinofilia periférica) u otros tejidos (ej.: eosinofilia pulmonar).

Eosinófilo: tipo de leucocito (glóbulo blanco) derivado de la médula ósea, cuyos gránulos contienen varias proteínas responsables de los mecanismos inflamatorios característicos de las enfermedades alérgicas. Participa también en la defensa frente a los parásitos.

Equipo dosimétrico: equipos especializados para dispensar dosis justas de agentes broncoconstrictores o alérgenos en pruebas de provocación bronquial o nasal.

Epicutánea: hace referencia a la aplicación de una sustancia sospechosa sobre la piel para hacer un diagnóstico de alergia. Véase *Prueba epicutánea*.

Epidermis: capa más externa de la piel y la barrera más importante del cuerpo al ambiente externo a la piel.

Epigenómica: estudio de los cambios epigenéticos en el genoma de las células. Véase *Epigenética*

Epigenética: estudio de los factores no genéticos o ambientales (régimen de alimentación y ejercicio, medicamentos, sustancias químicas...) decisivos en la expresión de los genes que determinan el fenotipo de cada persona, y que pueden pasar de padres a hijos.

Epinefrina. Véase *Adrenalina*.

Epítopo o determinante antigénico: cada uno de los sitios o porciones de la molécula de un antígeno que son reconocidos por el sistema inmunitario y a los que se unen los anticuerpos o los receptores de los linfocitos.

EPOC (enfermedad pulmonar obstructiva crónica): enfermedad pulmonar caracterizada por una obstrucción progresiva y generalmente irreversible de las vías aéreas, y cuya causa principal es el tabaquismo. Se asocia principalmente con dos enfermedades: la bronquitis crónica y el enfisema.

EREA (enfermedad respiratoria exacerbada por aspirina): reacción adversa a antiinflamatorios no esteroideos (AINE) que ocurre en algunas personas con asma y/o poliposis naso-sinusal, y que se presenta como un empeoramiento

brusco del asma y de la congestión nasal, acompañados a veces por otros síntomas que precisan tratamiento urgente.

Eritema: enrojecimiento de la piel debido a la dilatación de los vasos cutáneos.

Eritema exudativo multiforme (EEM): enfermedad de la piel y las mucosas que se manifiesta con lesiones rojizas y de tipo vesículoampolloso, que varían entre una forma leve (eritema multiforme minor) a la forma más grave con afectación sistémica (síndrome de Stevens-Johnson).

Eritema multiforme minor. Véase *Eritema exudativo multiforme*.

Eritrodermia: afección cutánea que se acompaña de eritema y descamación difusa de la piel.

Erupción cutánea: cualquier hinchazón o enrojecimiento de la piel, con un cambio en su color o textura.

Erupción maculopapular: erupción cutánea formada por lesiones planas (manchas o máculas) y granos o lesiones elevadas en la piel (pápulas).

Erupción solar polimorfa (erupción polimorfo-lumínica): erupción cutánea tipo sarpullido que se produce tras exposición al sol en las personas que tienen sensibilidad a la luz del sol.

Escala visual analógica: línea recta, habitualmente de 10 cm de longitud, para la representación gráfica de la intensidad subjetiva de un síntoma entre dos extremos.

Escombriformes: orden de peces de cuerpo musculoso e hidrodinámico, y por tanto muy veloces, que incluye pescados como la caballa, el atún y el bonito.

Escombroidosis: intoxicación por pescados que contienen altos niveles de histamina debidos a una inadecuada refrigeración o conservación. Es especialmente frecuente con pescados escombriformes.

Esofagitis eosinofílica: enfermedad inflamatoria del esófago caracterizada por una infiltración de la mucosa por una cantidad excesiva de eosinófilos.

Espectro fotobiológico: rango de longitudes de onda de la luz, que va desde la radiación infrarroja a la luz visible, y de los rayos ultravioleta a la radiación gamma, los rayos X o la radiación cósmica.

Espirometría: prueba de función pulmonar consistente en el registro del máximo volumen de aire que puede mover un sujeto desde una inspiración máxima hasta una exhalación completa.

Espirómetro: aparato médico mediante el cual se registra la espirometría.

Espora: célula reproductiva producida por los hongos, algunas plantas (musgos, helechos) y algunos protozoos y bacterias, que puede desarrollarse completamente después de un período de latencia o hibernación.

Esputo inducido: muestra de secreción de origen bronquial obtenida de pacientes que no expectoran espontáneamente y a quienes, por tanto, se les incita a producirlo mediante la administración local de suero salino.

Estandarización: procedimiento realizado en el laboratorio que garantiza que un extracto alergénico mantenga su calidad de referencia y que contenga una cantidad conocida de los alérgenos relevantes.

Estertor crepitante. Véase *Crepitante*.

Estudio alergológico: conjunto de actos médicos dirigidos a determinar la causa de una enfermedad alérgica.

Estudio de asociación en genoma completo (GWAS, Genome-Wide Association Study): examen del genoma de distintos individuos de una misma especie con el fin de estimar las variaciones en los genes de un individuo a otro.

Estudio de cohortes: estudio de investigación que compara un resultado en particular (como una enfermedad) en grupos de individuos que son similares en muchos aspectos, pero que se diferencian por una cierta característica o factor de riesgo.

Etiológico: término que hace referencia a la causa u origen de la enfermedad.

Etiquetado precautorio de alérgenos (EPA): etiquetado voluntario para indicar que uno o más alérgenos legislados podrían estar de forma involuntaria, pero inevitablemente, presentes en un alimento o complemento alimentario, y por lo tanto representan un riesgo para los consumidores susceptibles.

Eucariota: organismo formado por células con un núcleo verdadero.

Exantema: erupción cutánea que se manifiesta con enrojecimiento y manchas, en el contexto de enfermedades generales infecciosas (como sarampión, rubeola, mononucleosis, etc.) o como consecuencia de una reacción adversa a un fármaco.

Exantema fijo medicamentoso: reacción adversa medicamentosa en la que un mismo fármaco produce una erupción cutánea localizada, única o múltiple, en el mismo sitio sobre la piel del mismo sujeto.

Excoriación: levantamiento o irritación de la piel, que adopta un aspecto escamoso.

Exón: región de un gen que contiene la información necesaria para codificar o producir una proteína. Los exones se encuentran separados entre sí por los intrones, que son regiones del ADN que no codifican. Véase *Intrón*.

Exposoma: conjunto de factores ambientales y de exposición a los que está sometida cada persona, desde el momento que nace hasta que muere.

Extracto alergénico: solución proteica obtenida de una materia prima a la que puede ser alérgica una persona, y que se puede utilizar como medio diagnóstico o en el tratamiento de hiposensibilización (inmunoterapia, vacuna antialérgica).

F

Factores ambientales: conjunto de agentes, vivos e inanimados, que rodean a los seres vivos determinando las adaptaciones y la biodiversidad de estos sobre la Tierra.

Falso negativo: error por el cual, al realizar una exploración o una prueba complementaria, como un análisis de sangre, se obtiene un resultado normal o no se detecta la alteración, cuando en realidad hay una enfermedad en el paciente.

Falso positivo: error por el cual, al realizar una exploración o una prueba complementaria, como un análisis de sangre, se obtiene un resultado anormal o se detecta una alteración, cuando en realidad no existe una enfermedad en el paciente.

Fármaco beta-bloqueante. Véase *Betabloqueante*.

Fármaco biológico. Véase *Biológicos*.

Fase de iniciación: en inmunoterapia se denomina así al período de administración paulatina de dosis crecientes del extracto alergénico hasta alcanzar la dosis máxima tolerada, con intervalos que pueden variar entre varias horas y 7-10 días, dependiendo del tipo de extracto, pauta y vía de administración.

Fase de mantenimiento: en inmunoterapia se denomina así a la repetición periódica de la dosis máxima tolerada.

Favismo: enfermedad hereditaria provocada por la ingestión de habas en personas con déficit congénito de la enzima 6-fosfato deshidrogenasa en sus hematíes (glóbulos rojos de la sangre).

FDA: siglas de la *Food and Drug Administration*, la agencia gubernamental de EE. UU. responsable de la regulación de alimentos, suplementos, piensos, medicamentos (humanos y veterinarios), cosméticos, aparatos médicos, productos biológicos y derivados sanguíneos.

FEM (PEF): siglas de flujo espiratorio máximo (FEM) o *Peak Expiratory Flow* (PEF). Es el mayor flujo que se puede alcanzar durante una maniobra de espiración máxima, expresado en litros/minuto, o como porcentaje de su valor de referencia. Refleja el estado de las vías aéreas de gran calibre y es un índice aceptado como medida de la función pulmonar.

Fenotipo: expresión de la herencia genética (genotipo) que determina los rasgos físicos y conductuales característicos de cada persona, o las características observables de una enfermedad.

Feromona: sustancia química secretada por los seres vivos (animales y plantas) con el fin de provocar comportamientos específicos en otros individuos de la misma u otra especie.

FEV1 (VEMS): siglas de *Forced Expiratory Volume 1* (FEV1), o volumen espiratorio máximo en el primer segundo (VEMS) de una espiración máxima (precedida de una inspiración máxima).

FEV1/FVC: relación entre el volumen espiratorio máximo en el primer segundo (FEV1) y la capacidad vital forzada (FVC). Es un parámetro de la espirometría que refleja el grado de obstrucción bronquial. También se denomina índice de Tiffeneau.

Fibrosis: formación o desarrollo en exceso de tejido fibroso en un órgano o tejido como consecuencia de un proceso reparativo o reactivo.

Fibrosis pulmonar: estadio final de un grupo de enfermedades pulmonares que abocan en la fibrosis, produciendo una alteración de la estructura y la función pulmonar.

Fibrosis quística (mucoviscidosis): enfermedad hereditaria en la que un gen defectuoso provoca la acumulación de moco espeso y pegajoso en los pulmones, el tubo digestivo y otras áreas del cuerpo, ocasionando infecciones pulmonares y alteraciones digestivas graves. La enfermedad también puede afectar a las glándulas sudoríparas y al aparato reproductor masculino.

Fiebre del heno. Véase *Polinosis*.

Filagrina: proteína de la piel que une los filamentos de la queratina y forma con ellos la matriz de la capa córnea de la epidermis, contribuyendo a la tersura e hidratación de la piel y a su función de barrera contra el medio ambiente.

Filtro HEPA: del inglés *High Efficiency Particulate Air*. Es un tipo de filtro de aire de alta eficiencia que evita la propagación de todo tipo de virus y bacterias y retiene las partículas capaces de provocar alergia.

Filtro solar (protector solar): crema, loción, gel, aerosol u otro producto tópico que evita o disminuye los efectos causados por la radiación solar.

Flujo espiratorio máximo. Véase *FEM (PEF)*.

Flujo inspiratorio nasal: volumen de aire inspirado a través de la nariz. Es un parámetro que nos indica la obstrucción de las fosas nasales.

Formaldehído: compuesto químico altamente volátil e inflamable empleado en la fabricación de plásticos, y alérgeno principal de muchos cosméticos.

Fórmulas lácteas: preparados especiales de proteínas de leche de vaca, adaptados a la capacidad de digestión y asimilación de los lactantes.

Fórmulas lácteas hidrolizadas: preparados de proteínas lácteas (caseína y/o proteínas séricas) de sustitución para el tratamiento dietético de la APLV.

Fosfolipasa A2: enzima necesaria para la ruptura los fosfolípidos de la membrana celular y su transformación en mediadores esenciales de la inflamación. Es además un componente principal de los venenos de abejas y avispas.

Fotoalérgeno: agente capaz de provocar alergia cutánea en interacción con la luz.

Fotobiología: ciencia que estudia los efectos de la luz y de otras formas de energía radiante sobre los seres vivos.

Fotocarcinogénesis: inducción de lesiones precancerosas y cáncer de piel por efecto de la exposición al sol.

Fotodermatosis: enfermedades de la piel causadas o agravadas por la luz.

Fotoinmunosupresión: alteraciones que provoca en el sistema inmunitario la radiación ultravioleta. Véase *Fototerapia*.

Fotoparche: técnica para estudiar la causa de reacciones cutáneas fotoalérgicas, que consiste en la aplicación en parche (habitualmente en la espalda) de las sustancias sospechosas durante 48 horas, al cabo de las cuales, si no se observa ninguna reacción, la zona es expuesta a una fuente de radiación ultravioleta, valorándose su efecto sobre los parches.

Fotosensibilidad: reacción cutánea producida por la interacción entre una sustancia química (fármaco o excipiente) y la exposición a la radiación de espectro entre luz visible y radiación ultravioleta (UV).

Fotosíntesis: proceso que permite a las plantas y algas producir energía a partir de la luz solar.

Fototerapia: tratamiento de distintas enfermedades dermatológicas inflamatorias de la piel mediante la radiación ultravioleta, que tiene principalmente una acción antiinflamatoria e inmunosupresora.

Fototest (fotoprueba): método para medir la sensibilidad de un individuo a la radiación ultravioleta, que consiste en exponer una zona de piel a dosis bien definidas de radiaciones mediante un aparato especial (simulador solar), y evaluar horas después la intensidad de la rojez (eritema) en la zona expuesta.

Fototipo: capacidad de la piel de cada persona para asimilar la radiación solar, que determina la capacidad de adaptación al sol desde que nace.

Fototóxico: agente o compuesto químico que se convierte en tóxico cuando se expone a la luz, incluyendo a ciertos antibióticos y otros medicamentos, algunos jugos de plantas, o ciertos perfumes y cosméticos.

FPIES: siglas internacionales de la *Enterocolitis inducida por proteínas de la dieta*.

Fracción exhalada de óxido nítrico (FeNO): marcador de inflamación de la vía respiratoria que se obtiene mediante una maniobra sencilla de exhalación de aire en un aparato, y que resulta de utilidad en el diagnóstico de asma, en el control de la enfermedad y en la monitorización del tratamiento. Véase *Óxido nítrico*.

Fuente alergénica: materia prima de origen natural, como pólenes, esporas de hongos, caspa de animales o ácaros, de la que se obtienen los extractos de alérgenos para uso diagnóstico y terapéutico.

FVC: siglas de *Forced Vital Capacity* o capacidad vital forzada, que es la capacidad máxima de los pulmones para inspirar y espirar, con respecto al valor teórico o de referencia. Es el parámetro de la espirometría que refleja la limitación del flujo de aire de cualquier causa.

G

Gadiformes: orden de peces que incluye especies muy importantes desde el punto de vista comercial, como: la merluza, el bacalao y la faneca.

Galactosa-alfa-1,3-galactosa. Véase *Alfa-Gal*.

Gammaglobulina bovina (BGG). Véase *Proteínas del suero de leche*.

Gasterópodo: animal invertebrado que presenta una cabeza, un pie muscular ventral y una concha dorsal, como: caracol, babosa, lapa, liebre de mar, etc.

Gastroenteritis eosinofílica: enfermedad, de causa desconocida, en la que existe eosinofilia en sangre junto con infiltración por eosinófilos de la pared del tubo digestivo.

Gastroerosivo: fármaco, generalmente AINE, que daña la mucosa gástrica como efecto secundario, pudiendo producir úlceras y hemorragias digestivas.

GEMA (Guía Española para el Manejo del Asma): guía de consenso que recoge recomendaciones diagnósticas y terapéuticas en el asma bronquial, en cuya redacción han participado expertos y representantes españoles de Atención Primaria y diversas especialidades, incluyendo Alergología, Neumología, Pediatría y Otorrinolaringología.

Gen: segmento corto de ADN, que contiene la información necesaria de cómo producir una proteína específica. Hay aproximadamente 30.000 genes en cada célula del cuerpo humano.

Gen c-KIT: protooncogén (gen potencialmente generador de células cancerosas) cuyas mutaciones pueden determinar el aumento del crecimiento y resistencia a la muerte celular de los mastocitos y sus células precursoras en la medula ósea.

Genoma: totalidad de la información genética que posee un organismo en particular.

Genoma completo (GWAS). Véase *Estudio de asociación en genoma completo*.

Genotipo: composición genética de una persona.

GINA (Guía Internacional sobre el Tratamiento del Asma): proyecto de colaboración internacional para identificar las causas del aumento de prevalencia de asma, reducir su morbilidad y mortalidad en todo el mundo y mejorar su tratamiento.

Glándulas suprarrenales (o adrenales): son dos formaciones anatómicas situadas encima de los riñones cuya función es la de regular las respuestas al estrés, mediante la síntesis de corticosteroides (en su corteza o área externa) y de adrenalina (en su medula o área interna).

Glicoproteína (o glucoproteína): molécula compuesta por una proteína unida a uno o varios hidratos de carbono (azúcares). Son abundantes en las membranas celulares e importantes en el reconocimiento inmunológico de las células.

Glótis: porción más estrecha de la laringe, ocupada por las cuerdas vocales.

Glucemia: nivel de glucosa circulante en la sangre.

Glucocorticoide o glucocorticosteroide. Véase *Corticoide*.

Gramínea: planta herbácea, con más de 10.000 especies, cuyo polen es la causa más frecuente de rinoconjuntivitis alérgica estacional.

Granulocito: tipo de glóbulo blanco sanguíneo que tiene en su interior pequeños gránulos, y que contribuye al combate de las infecciones. Incluye diferentes tipos: los neutrófilos (el tipo más abundante), los eosinófilos y los basófilos.

Granuloma: acúmulo local de células inflamatorias que se produce como respuesta inflamatoria crónica a antígenos

persistentes, bien de tipo infeccioso (ej.: tuberculosis, lepra), biológico (ej.: proteínas de origen aviar, hongos), de causa desconocida (ej.: sarcoidosis, EGPA) o de naturaleza inorgánica (ej.: reacciones de cuerpo extraño).

Granulomatosis eosinofílica con poliangeítis (EGPA, por sus siglas en inglés, o **síndrome de Churg-Strauss:**) vasculitis (inflamación de los vasos sanguíneos del cuerpo), caracterizada por granulomas e infiltración de los tejidos por eosinófilos, que suele presentarse en personas con asma de inicio en la edad adulta.

Grasas monoinsaturadas: las que tienen un solo doble enlace en su cadena de átomos de carbono; ayudan a regular el nivel de colesterol, y se encuentran en el aceite de oliva virgen, otros aceites vegetales, aguacates, aceitunas, y legumbres oleosas como el cacahuete o la soja.

Grasas poliinsaturadas: las que tienen dos o más dobles enlaces en su cadena de átomos de carbono; se incluyen entre ellas las omega 3 y omega 6, cuyo equilibrio en el organismo ayuda a regular el nivel de colesterol y tiene efectos antioxidantes. Se encuentran en pescados azules, frutos secos y semillas, y aceites vegetales. Véase *Ácidos grasos omega 3 (ω 3), Ácidos grasos omega 6 (ω 6), Ácido linoleico, Ácido linolénico*.

Grasas saturadas: las que no presentan dobles enlaces en su cadena de átomos de carbono; suelen ser sólidas a temperatura ambiente y son propias de las carnes y otros alimentos de origen animal, en los que se hallan unidas al glicerol formando los llamados triglicéridos (véase).

Grupo de riesgo: conjunto de personas que, debido a ciertas características (sean estas biológicas, físicas o sociales), tienen mayor predisposición a padecer determinadas enfermedades, intoxicaciones o accidentes.

■ H

Habón (lesión habonosa): tumefacción/hinchazón localizada de la piel de bordes bien definidos y color rosado pálido cuyo tamaño puede variar desde unos milímetros hasta varios centímetros, y que suele cursar con picor y a veces quemazón. Suele estar rodeada de un área rojiza. La lesión desaparece en menos de 24 horas sin dejar ninguna señal. Se debe a la dilatación de los vasos sanguíneos y la acumulación de líquido y proteínas en la epidermis y la dermis superficial.

Hapteno (antígeno incompleto): pequeña molécula capaz de unirse específicamente con el anticuerpo IgE, pero que necesita la ayuda de una proteína transportadora para producir una reacción alérgica.

Hemosiderosis pulmonar o síndrome de Heiner: síndrome raro de hipersensibilidad pulmonar inducido por la leche de vaca, que afecta principalmente a niños y que se caracteriza por hemorragias pulmonares y digestivas, anemia y crecimiento pobre, y que mejora con la eliminación de la leche.

Herencia monogénica: término que hace referencia a una enfermedad cuya aparición depende de la alteración de un solo gen.

Herencia poligénica: término que hace referencia a una enfermedad cuya aparición depende de la alteración de varios genes.

Hialuronidasa: enzima causante de reacciones alérgicas, presente en diferentes seres vivos, especialmente importante en la alergia a venenos de insectos y de otros animales.

Hidrorrea: secreción nasal acuosa.

Hidroxicina: antihistamínico H1 clásico o de 1^a generación.

Hifa: pequeño cilindro, formado por células alargadas, característico de los hongos.

Higiene (Hipótesis de la, Teoría de la): hipótesis que trata de relacionar la incidencia creciente de las enfermedades alérgicas en los países occidentales con el ambiente higiénico en que se vive durante los primeros años de la vida. Algunas enfermedades alérgicas son menos frecuentes en familias con muchos hermanos, con mayor exposición a endotoxinas bacterianas, a los animales domésticos y a los establos, y con menores niveles de limpieza. Se basa en que la exposición repetida a determinados microbios a una edad temprana ayudaría a nuestro sistema inmunitario a desarrollarse adecuadamente y reducir las reacciones alérgicas.

Himenóptero: orden de los insectos que contienen dos pares de alas membranosas y una boca de tipo masticador o lamedor, que comprende más de 200 especies, entre las que se incluyen: avispas, abejas y hormigas.

Hiperreactividad bronquial (HRB): aumento de la facilidad del bronquio para obstruirse cuando el paciente se expone a diferentes estímulos inhalados. Presente, entre otras enfermedades, en el asma bronquial.

Hipersensibilidad: respuesta desproporcionada e inadecuada del sistema inmunitario frente a sustancias que para la mayoría de los individuos son inocuas. Es el término que se emplea en alergología para definir las reacciones alérgicas.

Hipersensibilidad inmediata: reacción alérgica que se inicia en menos de una hora desde el contacto con el alérgeno. Suele estar desencadenada por la unión de la inmunoglobulina E al alérgeno. Véase *Hipersensibilidad de tipo I*.

Hipersensibilidad retardada: reacción alérgica que se inicia varias horas después del contacto con el alérgeno (generalmente, más de 12 h). Se desencadena al activarse los linfocitos T, cuando se unen a los alérgenos. Véase *Hipersensibilidad de tipo IV*.

Hipersensibilidad de tipo I: mecanismo inmunológico por el que se producen las enfermedades alérgicas de tipo inmediato, mediadas por la inmunoglobulina E. Véase *Hipersensibilidad inmediata*.

Hipersensibilidad de tipo II: mecanismo inmunológico por el que se producen las enfermedades inmunológicas en las que participan anticuerpos IgG e IgM dirigidos contra antígenos que están unidos a algunas células propias del paciente.

Hipersensibilidad de tipo III: mecanismo inmunológico por el que se producen las enfermedades inmunológicas mediadas por inmunocomplejos (la unión de un anticuerpo con un antígeno).

Hipersensibilidad de tipo IV (o mediado por células): mecanismo inmunológico por el que se producen las enfermedades alérgicas de tipo retardado. Lo producen linfocitos de tipo T, sensibilizados contra algún antígeno. Véase *Hipersensibilidad retardada*.

Hipofisis (glándula pituitaria): glándula que regula el funcionamiento de la mayor parte de las funciones básicas del organismo mediante la secreción de hormonas. Se encuentra localizada en la parte inferior del cerebro, en un espacio óseo llamado silla turca.

Hiposensibilización específica: tratamiento destinado a modificar la respuesta del sistema inmunitario a los alérgenos, para conseguir su tolerancia. Consiste en la administración progresiva de dosis crecientes de un alérgeno, hasta conseguir una dosis de mantenimiento, que se aplicará periódicamente durante una serie de años. En alergología se utiliza para tratar, entre otras enfermedades, el asma y la rinitis alérgica, y la alergia a los venenos de los himenópteros. Se puede realizar por inyecciones subcutáneas, aplicaciones sublinguales o de forma oral. Véase *Inmunoterapia*.

Hipotálamo: glándula localizada dentro del cerebro, que controla las funciones vegetativas (involuntarias) del organismo. Recibe información de las vísceras y manda señales a músculos, glándulas y vasos sanguíneos mediante la secreción de hormonas.

Hipotensión: descenso de las cifras de la presión sanguínea normal de las arterias que puede provocar síntomas como el mareo y el sinsople.

Histamina: molécula que actúa como mediador químico de la inflamación, presente en algunas células de todos los tejidos corporales (mastocitos) y en la sangre circulante (basófilos). Es la sustancia fundamental que se libera durante la reacción alérgica inmediata, responsable de los síntomas principales en las enfermedades alérgicas: picor, enrojecimiento, hincha-zón, etc.

Histonas: pequeñas proteínas solubles, con un contenido rico en aminoácidos básicos, que se encuentran unidas al ADN, para "empaquetarlo" y están involucradas en su activación y desactivación.

HLA. Véase *Sistema principal de histocompatibilidad*.

Homeopatía: medicina alternativa que trata de curar las enfermedades utilizando sustancias muy diluidas, que administradas a un hombre sano en dosis altas le producirían trastornos similares a los de la enfermedad que combate. Se basa en la doctrina de "lo similar cura lo similar".

Hormona: molécula que, segregada por diversas células especializadas, es liberada al torrente sanguíneo y ejerce su acción a distancia, en otro lugar el organismo. Por ejemplo, la insulina es liberada por células del páncreas para que introduzca los azúcares de la sangre en las células de otros órganos.

Hospedador definitivo: organismo donde anida un parásito y que permite a este terminar en él su ciclo vital.

Hospedador intermedio: organismo donde anida un parásito pero que no le permite a este terminar en él su ciclo vital. El parásito debe cambiar de hospedador para hacerse adulto.

I

Icatibant: medicamento antagonista selectivo del receptor de tipo 2 de la bradicinina (véase). Se utiliza en enfermedades donde la bradicinina es la principal causa de síntomas como hinchazón local, presión y/o dolor, en la piel o las mucosas. Está indicado para el tratamiento sintomático de las crisis agudas de angioedema hereditario tipo 1 y 2, en niños mayores de 2 años y en adultos.

Idiopático/a: de causa desconocida.

IgA (inmunoglobulina A): clase de anticuerpo predominante en las secreciones de las mucosas del cuerpo: saliva, lágrimas, sudor, etc.

IgE (inmunoglobulina E): clase de anticuerpo responsable del desarrollo de las reacciones alérgicas inmediatas y de la lucha contra los parásitos.

IgE específica: inmunoglobulina E que reconoce únicamente un determinado alérgeno.

IgG (inmunoglobulina G): clase de anticuerpo producido por el organismo en respuesta a la invasión de bacterias, hongos y virus, y a otras proteínas extrañas al organismo. Es la inmunoglobulina más abundante en la sangre.

IgM (inmunoglobulina M): clase de anticuerpo producido al inicio y en respuesta a la infección. Es la primera inmunoglobulina que se genera para combatir una infección.

Impactación esofágica: acumulación de comida o de un cuerpo extraño en el esófago, que impide el paso de los alimentos al estómago.

Índice de Tiffeneau. Véase FEV1/FVC.

Inducción de tolerancia (oral): tratamiento que intenta conseguir que una persona alérgica a un alimento lo pueda comer sin sufrir una reacción. Se realiza mediante la administración progresiva de cantidades crecientes del alimento bajo supervisión médica. Véase *Inmunoterapia oral con alimentos*

Infiltrado pulmonar: acúmulo de células inflamatorias en una zona del pulmón.

Inhalador de polvo seco: dispositivo que sirve para administrar adecuadamente un medicamento en forma de polvo en las vías aéreas tras la realización de una maniobra de inspiración.

Inhalador presurizado: es el tipo de aerosol para la administración de fármacos más usado en nuestro medio. El envase sellado contiene el o los fármacos junto a propelentes a presión y lubricantes. Al agitar este envase, un depósito *ad hoc* se llena con una cantidad fija de la solución. La dosis medida del medicamento es dispensada cuando se activa una válvula que libera la solución contenida en el depósito.

Inhibidor de la bomba de protones (IBP): medicamento cuya acción principal es la reducción de la producción de ácido en el jugo gástrico: omeprazol, lansoprazol, esomeprazol, pantoprazol o rabeprazol.

Inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA): medicamento que se emplea, principalmente, en

el tratamiento de la hipertensión arterial y la insuficiencia cardíaca crónica. Los IECA más importantes son: captopril, enalapril, lisinopril y ramipril.

Inhibidor tópico de la calcineurina (ITC): medicamento inmunosupresor (reduce la actividad del sistema inmunitario) que bloquea las moléculas responsables de la diferenciación y crecimiento de los linfocitos T. Se puede utilizar por vía tópica (ungüento para la piel) en algunos casos de eccema, sobre todo en la dermatitis atópica. Los ITC más importantes son: tacrolimus y pimecrolimus.

Inmunoblot o inmunorransferencia: técnica de laboratorio utilizada para detectar, dentro de un extracto alergénico, aquellas proteínas que reaccionan con un anticuerpo específico y pueden ser responsables de la enfermedad alérgica.

Inmunocomplejo: molécula formada por la unión de un antígeno y un anticuerpo. Véase *Hipersensibilidad de tipo III*.

Inmunodeficiencias: grupo de enfermedades causadas por la incapacidad del organismo para producir inmunoglobulinas o las células responsables de la defensa del organismo.

Inmunoglobulina. Véase *Anticuerpo*.

Inmunosupresor: agente químico capaz de frenar las funciones del sistema inmunitario, disminuyendo la cantidad o las funciones de los anticuerpos, células u otras moléculas destinadas a la defensa del organismo.

Inmunoterapia: cualquier forma de tratamiento de una enfermedad que potencie o inhiba las respuestas inmunitarias del organismo. En alergología, consiste en la administración progresiva de dosis crecientes de alérgeno, hasta conseguir una dosis de mantenimiento, que se aplicará periódicamente durante una serie de años. Habitualmente se utiliza para tratar el asma y la rinoconjuntivitis alérgica, la alergia a los venenos de los himenópteros y algunos tipos de alergia alimentaria. Se puede realizar por inyecciones subcutáneas, sublinguales o de forma oral. Véase *Hiposensibilización específica*.

Inmunoterapia oral con alimentos: tratamiento que intenta conseguir que una persona alérgica a un alimento lo pueda comer sin sufrir una reacción. Se realiza mediante la administración progresiva de cantidades crecientes del alimento bajo supervisión médica. Véase *Inducción de tolerancia (oral)*.

Interferón gamma: sustancia producida por los linfocitos T que se genera en respuesta a una infección por virus, parásitos o bacterias. Su función es activar diferentes células del sistema inmunitario.

Interleucina. Véase *Citocina*.

Interleucina 4 (IL-4): citocina con carácter antiinflamatorio que actúa bloqueando la acción de otras moléculas del sistema inmunitario. La producen los linfocitos Th2, basófilos, mastocitos y eosinófilos (véanse). Tiene una especial relevancia en la síntesis de inmunoglobulina E (véase) y en el desarrollo de las enfermedades alérgicas.

Interleucina 5 (IL-5): citocina cuya función es estimular la producción y activación de los eosinófilos, importantes en la lucha contra los parásitos y otros cuerpos extraños.

Intolerancia a la lactosa: conjunto de síntomas digestivos no inmunológicos producidos por un déficit congénito o adquirido de la enzima que digiere la lactosa, un azúcar de la leche.

Intradérmico: localizado dentro de la capa de la piel llamada dermis.

Intradermorreacción: reacción cutánea inflamatoria de la dermis como resultado de realizar una prueba intradérmica. Se emplea para el diagnóstico de las enfermedades alérgicas. La prueba intradérmica consiste en la inyección de la sustancia que se está probando en la capa de la piel llamada dermis.

Intraepidérmica: localizado dentro de la capa de la piel llamada epidermis.

Intrón: región del ADN no codificante que separa los exones. Véase Exón.

J

Jeringa: instrumento utilizado para la introducción o extracción de líquidos en el cuerpo.

K

Ketamina: anestésico general de efecto rápido utilizado como sedante en operaciones menores, y que se ha empleado como droga recreativa por su capacidad de causar alucinaciones.

Ketotifeno: antihistamínico derivado de la azatadina (véase) de uso sistémico en niños y también de uso tópico en colirios.

L

Lactobacilos. Véase *Lactobacillus bifidus*.

Lactobacillus bifidus: género de bacterias que residen en el colon. Ayudan al proceso de la digestión y su elevada concentración podría estar asociada con una menor incidencia de enfermedades alérgicas. Algunas se usan como probióticos.

Lactosa: es el principal carbohidrato (azúcar) lácteo, cuya digestión defectuosa puede producir síntomas digestivos no inmunológicos. (Véase *Intolerancia a la lactosa*). Se compone de dos moléculas: glucosa y galactosa.

Lanadelumab: anticuerpo monoclonal humano que, al inhibir la calicreína plasmática (véase), impide la formación de bradicinina (véase) y, por tanto, las crisis de angioedema en pacientes con angioedema hereditario (AEH) (véase).

Lanceta: pequeño instrumento que se utiliza para hacer las pruebas alergológicas en la piel, practicando un mínimo pinchazo, a través de una gota del extracto alergénico que se quiere probar.

Látex: líquido lechoso compuesto por grasas, ceras y resinas gomosas, que se coagula al exponerse al aire. La mayor parte del látex se extrae del árbol *Hevea brasiliensis*, como base del caucho o goma vegetal. El contacto intermitente con el látex puede provocar alergia, con frecuencia ocupacional (laboral).

Latirismo: enfermedad producida por la ingesta de almorta (*Lathyrus sativus*) en grandes cantidades, una leguminosa capaz de provocar lesión tóxica en las neuronas.

Lavado broncoalveolar: procedimiento para analizar las células y las moléculas presentes en las vías respiratorias. Consiste en la instilación, y posterior recuperación, de un volumen de suero fisiológico en una zona del pulmón, a través de un tubo llamado fibroscopio.

Leucocitosis: aumento del número de glóbulos blancos (leucocitos) en la sangre (> 10.000 por mm^3).

Leucotrieno: es un ácido graso derivado de las reacciones bioquímicas del ácido araquídónico de la membrana de las células. Se libera durante las reacciones alérgicas, actuando como mediador de varios síntomas.

Linfadenopatía. Véase Adenopatías.

Linfocina. Véase Citocina.

Linfocito: célula del grupo de los leucocitos (glóbulos blancos) de pequeño tamaño que representan alrededor del 20% del total de las células de la sangre. Se localizan fundamentalmente en los órganos linfoides (ganglios linfáticos, bazo, médula ósea y placas de Peyer).

Linfocito B: tipo de linfocito caracterizado por ser la única célula capaz de sintetizar anticuerpos. La letra B se le atribuye porque inicialmente se describieron en la bolsa de Fabricio de las aves. Constituyen el 5-15% de los linfocitos.

Linfocito T: linfocito responsable de coordinar y cooperar en la respuesta del sistema inmunitario que se realiza a través de las células. La letra T se le asigna porque se producen en el timo. Constituyen aproximadamente el 90% de los linfocitos circulantes en la sangre.

Linfocitos Th1: grupo de linfocitos T colaboradores (en inglés, *T helper cells*) que producen preferentemente interferón gamma (véase). Son importantes en la defensa contra infecciones y el desarrollo de la inflamación.

Linfocitos Th2: grupo de linfocitos T colaboradores (en inglés, *T helper cells*) que producen fundamentalmente las citocinas IL-4 e IL-5, importantes en el desarrollo de las reacciones alérgicas y en la lucha contra los parásitos.

Lipocalinas: familia de proteínas de los mamíferos responsable de la alergia a los animales. Son proteínas especializadas en el transporte de pequeñas moléculas hidrofóbicas (no solubles en agua). Los alérgenos de esta familia se consideran panalérgenos (véase), pero tienen una reactividad cruzada escasa (20%) entre las diferentes especies.

Liquenificación: engrosamiento de la epidermis, con acentuación de los pliegues de la piel. Se puede producir por la irritación prolongada, mecánica o química, y suele aparecer en el eccema crónico.

Lisozima: enzima que daña las células bacterianas, abundante en muchas secreciones en el hombre, como la saliva, las lágrimas y el moco, donde actúa como barrera contra las infecciones. La lisozima está presente además, en gran cantidad, en la clara del huevo de diferentes aves y representa uno de los alérgenos importantes del huevo.

Livetinas: proteínas alergénicas de la yema de huevo. Incluyen las apolivetinas y las alfa-livetinas. Véase Síndrome ave-huevo.

Loci: (plural de *locus*) se aplica a la posición, en el cromosoma, de un gen o alelo particular.

Loratadina: antihistamínico H1 no sedante de 2^a generación.

LTP: del inglés *Lipid Transfer Protein*. Familia de proteínas, ampliamente distribuidas en los alimentos vegetales y en los pólidos, cuya función es participar en los mecanismos de defensa de las plantas. En el área mediterránea, se consideran las principales responsables de la reactividad cruzada entre los pólidos y frutas de la familia de las Rosáceas (mellotón, manzana, pera, membrillo, ciruela, fresa, frambuesa, etc.). Véase *Proteínas de transferencia o transportadoras de lípidos*.

M

Macrófago: célula del sistema inmunitario que se localiza en los tejidos. Forma la primera línea de defensa contra las infecciones. Capta y digiere los cuerpos extraños, como las bacterias. En las enfermedades alérgicas actúa como *célula presentadora de antígeno*, exponiendo pequeños fragmentos de los alérgenos a los linfocitos, iniciando el proceso de la respuesta inmunitaria.

Macrólido: grupo de antibióticos que se caracterizan por tener en su estructura química un anillo de lactona. Los más importantes de este grupo son: la eritromicina, la claritromicina y la azitromicina.

Mastocito (célula cebada): célula del sistema inmunitario caracterizada por la presencia de gránulos en su interior que contienen sustancias como histamina, triptasa, leucotrienos, prostaglandinas, heparina y otras, que el mastocito utiliza en los mecanismos de defensa y en las reacciones alérgicas. Se pueden encontrar en múltiples órganos: piel, pulmón, hígado, bazo, estómago, ganglios linfáticos e intestino. En la enfermedad alérgica, la liberación de estos mediadores en el foco inflamatorio da lugar a síntomas como: picor, enrojecimiento de la piel, ronchas, estornudos, dificultad respiratoria, etc.

Mastocitoma: tumor benigno formado por la proliferación de mastocitos. Puede aparecer como una mancha o placa y a menudo se resuelve espontáneamente, pero puede ser necesario extirarlo. Es la forma más sencilla y de mejor pronóstico de la mastocitosis.

Mastocitosis: conjunto de enfermedades raras caracterizadas por infiltración y acúmulo de mastocitos en la piel (mastocitosis cutánea) u otros órganos y tejidos (mastocitosis sistémica).

Mastocitosis cutánea difusa: es la mastocitosis cutánea más grave, que se presenta con lesiones en la piel de forma generalizada por el acúmulo de mastocitos. Puede acompañarse de complicaciones como la hipotensión, diarrea o hemorragias gastrointestinales. Es poco frecuente.

Mastocitosis sistémica agresiva: forma grave de mastocitosis en la que los mastocitos infiltran diferentes tejidos y

órganos, como la médula ósea, ganglios linfáticos, huesos hígado y bazo y muchos otros, causando alteraciones en la función de dichos órganos.

Mastocitosis sistémica indolente: forma de mastocitosis sistémica más habitual. Su curso es benigno. Se produce por la proliferación anómala de mastocitos en la médula ósea, pero no existen evidencias de extensión a otros órganos. Puede producir lesiones en la piel.

Mediadores de la respuesta alérgica: moléculas liberadas en las reacciones de hipersensibilidad por los mastocitos, los basófilos, los neutrófilos, los eosinófilos y las plaquetas. Son los responsables finales de los síntomas alérgicos. Entre estos se incluye: la histamina, la triptasa, factores que atraen a otras células, los leucotrienos, el factor activador de plaquetas y las prostaglandinas.

Medicación de rescate: tratamiento médico que no se utiliza de forma continuada ni preventiva, sino únicamente cuando, por empeoramiento de la enfermedad, el paciente lo precisa de forma puntual.

Médula ósea: tejido esponjoso que se encuentra en el interior de los huesos y tiene como función la formación de las células de la sangre. A partir de las células madre, allí presentes, se originan los tres tipos de células sanguíneas: leucocitos (glóbulos blancos), hematíes (glóbulos rojos) y plaquetas.

Mepolizumab: anticuerpo monoclonal recombinante humanizado, inhibidor específico de la interleucina-5 (IL-5) humana, que es la citocina responsable del crecimiento, la diferenciación, el reclutamiento, la activación y la supervivencia de los eosinófilos. Está indicado en pacientes adultos con asma eosinofílica grave insuficientemente controlada y otras enfermedades con acúmulo de eosinófilos.

Mequitazina: antihistamínico de 2^a generación, derivado activo de la prometazina.

Metabolismo: conjunto de reacciones bioquímicas y procesos físico-químicos que ocurren en una célula y en el organismo.

Metacolina: sustancia química utilizada en alergología en la prueba de provocación bronquial inespecífica, para valorar la existencia de hiperreactividad bronquial. Véase *Prueba de metacolina*.

Metacrilatos: sales y ésteres del ácido metacrílico. Véase *Acrilatos*.

Metamizol: medicamento del grupo de las pirazolonas que pertenece a los antiinflamatorios no esteroideos y tiene una acción analgésica, reduce la fiebre y es ligeramente antiinflamatorio.

Micelio: aparato vegetativo de los hongos que le sirve para nutrirse y está constituido por hifas.

Micosis broncopulmonar alérgica: grupo de enfermedades producidas por reacciones alérgicas a los hongos, en los que participan mecanismos de hipersensibilidad tipo I y tipo III. La más frecuente se debe al hongo *Aspergillus fumigatus*, y la enfermedad se llama aspergilosis pulmonar alérgica (véase).

Micotoxina: toxina producida por un hongo.

Microarray (micromatriz): técnica de diagnóstico molecular que permite estudiar la expresión de múltiples genes o la detección de IgE específica frente a decenas de alérgenos en muestras biológicas, y evaluarlo de forma simultánea.

Microbiota: conjunto de microorganismos (bacterias, arqueas, virus, hongos, levaduras) que cohabitan en la piel y las mucosas del organismo. En los últimos años, se están acumulando evidencias sobre la relación de la microbiota (y sus alteraciones) con diversas enfermedades que implican a los sistemas inmunitario, hormonal y nervioso.

Midiártico: medicamento que produce una dilatación de la pupila.

Molusco bivalvo: animal invertebrado marino que tiene un caparazón con dos valvas laterales, generalmente simétricas, como: mejillón, almeja, navaja, ostra, coquina, etc.

Moluscocefalópodo: animal invertebrado marino que tiene el pie junto a la cabeza, terminada en tentáculos, como: calamar, sepia, pulpo y náutilo.

Molusco univalvo. Véase Gasterópodo.

Mutación: alteración en la secuencia del ADN de un organismo, que se transmite por herencia.

N

Necrólisis epidérmica tóxica (NET): enfermedad que se caracteriza por fiebre, enrojecimiento cutáneo generalizado que tiende al desprendimiento de grandes áreas de la piel, y afectación de las mucosas (boca, conjuntiva, genital). Suele producirse por reacciones a fármacos o infecciones. También se denomina síndrome de Lyell.

Necrosis: muerte no programada de un conjunto de células o de cualquier tejido del organismo, provocada por un agente nocivo que causa una lesión tan grave que no se puede reparar o curar.

Nemelmintos: gusanos redondos, parásitos, como: *Trichinella*, *Ascaris*, *Estrongiloides*, *Toxocara*, *Anisakis*, etc.

Neumoalérgeno: agente transmitido por vía aérea (aeroalérgeno) que al impactar sobre las mucosas respiratorias induce una respuesta específica del sistema inmunitario en la que participa un mecanismo de hipersensibilidad (alergia).

Neumonía eosinofílica: enfermedad pulmonar caracterizada por la aparición de infiltrados inflamatorios con acúmulo de eosinófilos. Puede ser de causa desconocida o estar causada por parásitos (*Ascaris* o Filarias)

Neumonitis eosinofílica: enfermedad respiratoria producida por la inflamación del parénquima pulmonar en la que predominan los eosinófilos. Puede asociarse a algunas enfermedades respiratorias por hipersensibilidad a sustancias químicas relacionadas con diferentes profesiones (isocianatos en pintores, colofonia en trabajadores del plástico, etc.).

Neumonitis por hipersensibilidad: enfermedad pulmonar poco frecuente, que se produce por un mecanismo inmunológico, por antígenos inhalados, y que puede derivar en una

fibrosis pulmonar. Generalmente es una enfermedad relacionada con la actividad profesional, debida a la exposición a hongos, bacterias o productos animales. Véase *Alveolitis alérgica extrínseca*.

Neumotacógrafo: instrumento para medir flujos aéreos (volumen/tiempo) del aparato respiratorio.

Neutrófilo: tipo de glóbulo blanco más abundante en la sangre (60-75%). Su función principal es la lucha contra bacterias y hongos.

Neutropenia: número disminuido de neutrófilos en sangre.

Nitrilo: material utilizado para fabricar guantes sanitarios. Cumple la función de protección frente a microorganismos y, al no producir reacciones alérgicas, es una buena alternativa a los guantes de látex clásicos.

Nomenclatura de los alérgenos: los alérgenos se denominan por su género y especie taxonómica, y por el número de orden de su conocimiento. Por ejemplo, el melocotón se denomina *Prunus persicum*. Los alérgenos del melocotón se denominan Pru (por el género) y p (por la especie). Así el primer alérgeno registrado será Pru p 1, el segundo Pru p 2, y así sucesivamente.

O

Obesidad: enfermedad crónica en la que se produce un sobrepeso excesivo por la acumulación de grasa o hipertrofia del tejido adiposo.

Obstrucción nasal: dificultad al paso del flujo aéreo por las fosas nasales, característica de la inflamación que se produce en la rinitis.

Olivo: árbol perennifolio, característico del Mediterráneo. Desde el punto de vista alergénico se puede considerar el árbol cuyo polen es el más sensibilizante y produce más casos de rinitis y/o asma alérgicas, en nuestro medio.

Omalizumab: medicamento del grupo de anticuerpos monoclonales. Actúa mediante el bloqueo de la IgE, responsable la serie de acontecimientos que desencadenan los síntomas de asma. Su uso está indicado en pacientes con asma alérgica grave en el último escalón del tratamiento y en la urticaria crónica. Véase *Anticuerpo monoclonal anti-IgE*.

Omega 3 ($\omega 3$): son ácidos grasos de tipo poliinsaturado necesarios para el correcto funcionamiento del sistema nervioso y del sistema cardiovascular. Se encuentran en alta proporción en el pescado azul y ciertos mariscos, y en algunas fuentes vegetales tales como el aceite de soja o las nueces. El prototípico en el ácido linolénico. Véase *Ácidos grasos omega 3 ($\omega 3$), Grasas poliinsaturadas*.

Omega 6 ($\omega 6$): son ácidos grasos de tipo poliinsaturado contenidos en alimentos de origen vegetal, relevantes para el correcto funcionamiento del metabolismo corporal, óseo, capilar y cutáneo. El prototípico en el ácido linoleico. Véase *Ácidos grasos omega 6 ($\omega 6$), Grasas poliinsaturadas*.

Opiode: agente que se une a los receptores opioides en el sistema nervioso central, la piel o el tubo digestivo. Incluye a

los analgésicos opiáceos (véase) y a los opioides endógenos (endorfinas y encefalinas).

Oportunista: término empleado para definir a los gérmenes que proliferan o las infecciones que se desarrollan en una situación de falta de respuesta del sistema inmunitario del paciente.

Órganos linfoides: son aquellos en los que se produce la maduración y se adquiere la especificidad de los linfocitos (médula ósea, timo, bazo, ganglios linfáticos y tejido linfoide asociado a mucosas).

Oscilometría de impulsos: técnica diagnóstica de la función pulmonar que no precisa de la cooperación del paciente para su realización. Es útil sobre todo en niños.

Osmolaridad: medida utilizada para expresar la concentración total de una sustancia en disolución.

Otitis media serosa: inflamación del oído medio (detrás del tímpano) que provoca la ocupación de ese espacio por un líquido espeso y adherente, sin infección asociada. Es una complicación frecuente de la rinitis alérgica en niños.

Ovoalbúmina: proteína contenida en la clara de huevo que es, junto con el ovomucoide, el alérgeno más importante responsable de la alergia alimentaria al huevo.

Ovomucoide: proteína contenida en la clara de huevo que es, junto con la ovoalbúmina, el alérgeno más importante responsable de la alergia alimentaria al huevo.

Ovoproductos: huevos procesados, sometidos a un tratamiento de higienización y conservación, y presentados en forma de líquido o en polvo. Se utilizan en la industria alimentaria y en los comedores colectivos (restaurantes, colegios, hospitales e instituciones) en sustitución del huevo natural con cáscara.

Ovotransferrina (conalbúmina): proteína contenida en la clara de huevo, responsable frecuente de la alergia alimentaria al huevo.

Óxido nítrico: gas que se origina en el metabolismo de las células bronquiales y cuya producción aumenta en situaciones de inflamación, como el asma. Se mide su concentración en el aire espirado, lo que refleja el grado de inflamación bronquial. Véase *Fracción exhalada de óxido nítrico (FeNO)*.

P

Panalérgeno: alérgeno responsable de la reacción cruzada entre especies no relacionadas entre sí.

Parafenilendiamina (PPD): compuesto incoloro que al reaccionar con el agua oxigenada polimeriza y da lugar a un colorante azul-negro, muy empleado como tinte industrial y en tintes capilares permanentes y semipermanentes de peluquería. Se utiliza también en maquillajes, en tatuajes (como sustituto o aditivo de la henna) y otras muchas aplicaciones. Produce con frecuencia dermatitis alérgica de contacto.

Parietaria: planta de la familia *Urticácea*, característica del Mediterráneo, que crece adosada a muros y paredes. Su

polen es responsable de rinitis y asma alérgica en la costa mediterránea.

Parvalbúmina: principal alérgeno de los pescados.

Patógeno: microorganismo que origina y desarrolla una enfermedad.

Pauta agrupada: modo de administración de las vacunas alergénicas en la que el paciente recibe varias dosis en un mismo día, con el fin de llegar a dosis de mantenimiento en un tiempo más breve. También denominada *pauta clúster* o en racimo.

Pauta convencional: modo clásico de administración de vacunas alergénicas. En los casos de las vacunas subcutáneas se suelen administrar dosis progresivas semanales hasta la dosis de mantenimiento que se repite, habitualmente, de forma mensual.

Pauta pre-coestacional: modo de administración de las vacunas alergénicas en pacientes polínicos en las cuales se realiza el tratamiento desde la etapa previa a la primavera y durante la misma, incluyendo los meses de polinización.

Pauta pre-estacional: modo de administración de las vacunas alergénicas en pacientes polínicos en las cuales se realiza el tratamiento desde el otoño-invierno hasta la entrada de la primavera, suspendiéndose la vacuna durante los meses de polinización.

Peak-Flow o Flujo Espiratorio Máximo (FEM o PEFR, de Peak Expiratory Flow Rate): parámetro de función respiratoria que se mide mediante sencillos aparatos portátiles, para monitorear su variabilidad a lo largo del día, y para evaluar la correlación de los síntomas con factores de exposición ambiental u ocupacional.

Penicillium: hongo responsable de rinitis y asma alérgica perenne.

Péptidos: son moléculas formadas por la unión de diferentes aminoácidos. Cuando contienen entre 10 y 50 aminoácidos se trata de polipéptidos y si el número de aminoácidos supera los 50 se habla de proteínas. Tienen diferentes funciones: vasoactivos, neurotransmisores, etc.

Período refractario: período transitorio en el que el organismo es incapaz de generar una respuesta alérgica.

Persulfatos: son agentes oxidantes utilizados en diversos procedimientos de la industria química, farmacéutica, alimentaria, textil y cosmética, particularmente como decolorantes del cabello en peluquería. Pueden producir cuadros de alergia cutánea, respiratoria e incluso anafilaxia.

Peso molecular: el resultado de la suma de los pesos atómicos de los elementos que forman una molécula.

Pichia pastoris: es una levadura utilizada en la producción de proteínas mediante técnicas de ADN recombinante.

Pimecrólimus: es un fármaco inmunomodulador, inhibidor de la calcineurina, que se utiliza en forma de crema para el tratamiento de la dermatitis atópica.

Pirazolona: medicamento perteneciente al grupo de los antiinflamatorios no esteroideos (AINE), que son responsables de un importante número de reacciones alérgicas.

Pitiriasis alba: afectación cutánea, de origen desconocido, que se manifiesta por áreas blanquecinas en la piel con una fina descamación y sequedad. Son más visibles en verano al pigmentarse las zonas circundantes y son características de la dermatitis atópica.

Placebo: sustancia de aspecto similar a un medicamento pero que carece de actividad farmacológica.

Plaquetas: son unos fragmentos en la sangre circulante, derivados de unas células producidas en la médula ósea. Tienen un papel importante en la coagulación de la sangre y en la regulación del sistema inmunitario.

Plátano de sombra: árbol caducifolio, plantado con profusión en paseos y parques, cuyo polen es alergénico y produce síntomas alrededor del mes de abril.

Pletismografía: método diagnóstico de la función pulmonar que se utiliza para medir volúmenes pulmonares estáticos que no se pueden evaluar mediante una espirometría simple.

Pleuronectiformes: familia de peces planos como: platija, gallo y lenguado.

Pliegue infraorbitario de Dennie-Morgan: doble línea que aparece en el párpado inferior debida a edema (acúmulo de líquido), que suele ser un rasgo característico de dermatitis atópica en los niños.

Polen: estructura, generalmente esférica, con variada morfología, producida por las flores para transportar los gametos masculinos al ovario femenino.

Policlonal: referido a los anticuerpos, son aquellos derivados de varias líneas de linfocitos B.

Polimorfismo: término utilizado en genética para expresar la existencia de variaciones en la secuencia de un gen en más del 1% de la población. Dicho de otro modo, cuando hay dos o más posibles alelos para un gen en más del 1% de la población se dice que ese gen es polimórfico. Los polimorfismos se expresan como diferentes fenotipos (por ejemplo, el color de la piel).

Polinización: transporte del polen para la fecundación de las plantas. Suele ser, básicamente, anemófila (por el viento) o entomófila (por insectos).

Polinosis: denominación común de la rinitis alérgica por alergia al polen. También se denomina fiebre del heno.

Pólipo: tumoración inflamatoria, benigna y pediculada de las mucosas, que en ocasiones se asocia a la rinitis crónica, al asma y a la intolerancia a antiinflamatorios no esteroideos.

Poliposis nasal: presencia de pólipos en las fosas nasales.

Poliposis nasosinusal: presencia de pólipos en las fosas nasales y en los senos paranasales (maxilares, frontales, etmoidal, esfenoidal).

Polisensibilización: sensibilización, en un mismo individuo, a múltiples alérgenos. Véase *Reactividad múltiple*.

Prebiótico: ingredientes presentes en los alimentos, habitualmente no digeribles, que son empleados por la microbiota o flora intestinal (véase) para su crecimiento o funcionamiento. Estos ingredientes pueden ser almidón resistente, polisacári-

dos no almidonados (celulosas, hemicelulosas, pectinas, gomas y mucílagos) y oligosacáridos.

Precipitinás: anticuerpos, habitualmente de tipo IgG o IgM, que se unen a los antígenos circulantes y pueden ser detectados porque forman unas líneas de precipitación, mediante técnicas de laboratorio.

Predisposición genética: aumento de la posibilidad de sufrir una enfermedad debido a los antecedentes familiares de origen genético.

Prednisona: glucocorticoide utilizado en el tratamiento de muchos procesos alérgicos, generalmente por vía oral.

Premedicación: medicación preventiva que se administra antes de realizar una técnica diagnóstica.

Prevalencia: proporción de individuos de una población que presentan una característica o una enfermedad en un momento determinado.

Prick-prick: realización de la técnica del *prick-test* utilizando la fuente alergénica natural en lugar del extracto alergénico. Se pincha primero la fuente y posteriormente la piel, utilizando la misma lanceta.

Prick-test: técnica para realizar pruebas cutáneas en el diagnóstico de las enfermedades alérgicas. Consiste en depositar una gota de extracto del alérgeno sobre la piel del paciente y pinchar ésta, a su través, mediante una lanceta con una pequeña punta de aproximadamente 1 mm, que no llega a la dermis. También se denomina prueba intraepidérmica.

Principio activo: sustancia contenida en un medicamento que es responsable de su efecto farmacológico, inmunológico o metabólico.

Probiótico: microorganismo vivo que, cuando es suministrado en cantidades adecuadas, promueve beneficios en la salud del organismo huésped. La mayor parte de los probióticos son bacterias de los géneros lactobacilo y bifidobacteria.

Profilina: proteína del citoesqueleto de las células que tiene capacidad alergénica. Dada la alta similitud existente entre todas las profilinas de diferentes alimentos, estos alérgenos son responsables de muchos procesos de reactividad cruzada.

Prostaglandinas: conjunto de sustancias de carácter lipídico derivadas de los ácidos grasos que constituyen una familia de mediadores celulares con efectos diversos. La inhibición de sus síntesis, mediante los antiinflamatorios no esteroideos, puede ser causa de graves crisis de broncoespasmo en algunos asmáticos.

Proteínas: son moléculas que se encuentran en todas las células. Están formadas por la unión de más de 50 aminoácidos. Tienen diferentes funciones: mantener la integridad celular, defensa de agentes externos, reparar lesiones, regular funciones, etc.

Proteínas de defensa vegetal: proteínas localizadas sobre todo en la piel o superficie de frutas y verduras, para su defensa frente a microorganismos y situaciones de estrés (sequías, etc.). El grupo incluye varios alérgenos alimentarios

importantes, como las PR-10, las LTP, las taumatinas o las quitinasas (véase).

Proteínas de defensa del grupo 10 (PR-10). Proteínas de defensa vegetal, también conocidas como homólogos de *Bet v1*, implicadas en la alergia alimentaria a frutas y verduras.

Proteínas de estrés. Véase *Proteínas de defensa vegetal*.

Proteínas de fusión: son proteínas elaboradas en un laboratorio que son el resultado de la combinación de genes o partes de genes.

Proteínas de transferencia o transportadoras de lípidos (LTP): proteínas de defensa que las plantas desarrollan contra los parásitos o en situaciones de estrés. Son proteínas alergénicas muy resistentes a la degradación y, por ello, capaces de producir reacciones alérgicas graves. Véase *LTP*.

Proteínas del suero de leche: conjunto de proteínas de la leche, presentes en la parte líquida que queda cuando se cuaja (lactosuero). Incluyen a la alfa-lactoalbúmina (ALA), beta-lactoglobulina (BLG), gammaglobulina bovina (BGG), albúmina sérica bovina (BSA), lactoferrina y otras.

Proteína transportadora: proteína del organismo necesaria para que un antígeno incompleto produzca una reacción alérgica. Véase *Hapteno (Antígeno incompleto)*.

Provocación con alimentos: administración controlada de dosis crecientes del alimento sospechoso a fin de descartar o comprobar la alergia a dicho alimento.

Provocación con medicamentos: administración controlada de dosis crecientes del medicamento sospechoso a fin de descartar o comprobar la alergia a dicho medicamento.

Provocación en abierto: método diagnóstico de exposición controlada al agente sospechoso en el que tanto el examinador como el paciente saben qué sustancia se está administrando.

Provocación labial: técnica diagnóstica, utilizada generalmente en los estudios de alergia alimentaria, en la que se frota el alimento sospechoso sobre la mucosa labial y se observa si aparece una reacción local (inflamación, enrojecimiento, picor, etc.).

Provocación oral: técnica diagnóstica consistente en la administración de dosis progresivas del medicamento o alimento sospechoso a fin de descartar o comprobar la alergia a dicho medicamento o alimento. Todas las dosis se administran por la boca.

Provocación oral a doble ciego controlada con placebo: método diagnóstico de exposición controlada al agente sospechoso (alimento o medicamento) en el que ni el examinador ni el paciente conocen si se está administrando el agente sospechoso o un placebo, a fin de descartar o comprobar la alergia a dicho alimento o medicamento. Véase *Placebo*.

Provocación simple ciego: método diagnóstico de exposición controlada al agente sospechoso en el que el examinador conoce qué alimento o medicamento se está administrando, pero no así el paciente.

Prueba de broncodilatación: técnica diagnóstica que se realiza tras una espirometría en la que se haya objetivado una

obstrucción al flujo aéreo. Consiste en la administración de un fármaco broncodilatador inhalado y se repite la espirometría para observar si revierte la obstrucción. Es útil en el diagnóstico del asma bronquial.

Prueba de exposición controlada. Véase *Provocación con alimentos* y *Provocación con medicamentos*.

Prueba de exposición oral. Véase *Provocación oral*.

Prueba de metacolina: administración inhalada de metacolina en dosis progresivas mediante aerosolización. Se monitoriza la función pulmonar mediante espirometrías seriadas para detectar la concentración de metacolina que provoca un 20% de caída en el volumen espirado en el primer segundo (VEMS o FEV1), respecto a los valores iniciales. Véase *Metacolina*.

Prueba de provocación bronquial específica: administración inhalada del alérgeno sospechoso en dosis crecientes mediante aerosolización. Se monitoriza la función pulmonar mediante espirometrías seriadas.

Prueba diagnóstica de valor incierto: prueba cuya fiabilidad diagnóstica no está contrastada científicamente.

Pruebas alérgicas. Véase *Pruebas cutáneas*.

Pruebas cutáneas: técnicas realizadas en la piel para el diagnóstico de las enfermedades alérgicas. Puede ser: intraepidérmica (*prick-test* o *prick-prick*), intradérmica o epicutánea (véanse).

Pruebas epicutáneas (o de parche): técnica diagnóstica que se emplea en el estudio de las dermatitis de contacto. Los alérgenos se depositan en parches que se adhieren a la piel y se mantienen 48 horas. Se realizan las lecturas a las 48 y 96 horas.

Pruebas intradérmicas: técnica cutánea para el diagnóstico de las enfermedades alérgicas. Consiste en la inyección de 0,02 a 0,03 ml del alérgeno sospechoso en la dermis.

Pruebas de provocación controlada: son las pruebas definitivas en el diagnóstico de alergia a medicamentos o alimentos. Consisten en la administración del fármaco o alimento implicado o alternativo a dosis crecientes e intervalos regulares con fines diagnósticos, en ámbito sanitario y en condiciones controladas y seguras.

Prurito: sensación subjetiva molesta en la piel o en las mucosas que induce al rascado. También conocido como picor, picazón o comezón.

Psoriasis: es una enfermedad cutánea autoinmune que produce lesiones eritematosas descamativas, habitualmente en codos, rodillas y cuero cabelludo. Suele ser crónica y cursa con brotes y ciclos de remisión

■ Q

Queratoconjuntivitis: inflamación que afecta simultáneamente a la conjuntiva y a la córnea. Suele ser de origen alérgico, de carácter crónico y de afectación bilateral.

Queratoconjuntivitis atópica: es la queratoconjuntivitis alérgica.

Queratoconjuntivitis seca: inflamación simultánea de la conjuntiva y la córnea debida a un déficit en la producción de la cantidad de lágrimas protectoras de la conjuntiva y de la córnea. Puede deberse a enfermedades autoinmunes.

Queratoconjuntivitis vernal: es una inflamación bilateral, crónica y recurrente de la conjuntiva y de la córnea. Es una de las formas más severas de afectación alérgica ocular.

Quimiocina: molécula secretada por diversas células que dirige la migración leucocitaria e interviene en numerosos procesos fisiológicos y patológicos.

Quinolonas: familia de antibióticos de amplio espectro.

Quitinasa: enzima que degrada la quitina. Las quitinasas son alérgenos importantes en la reactividad cruzada entre el látex y los vegetales. Véase *Síndrome látex-frutas*.

R

Radiación ultravioleta: rayos invisibles que forman parte de la energía solar. Esta radiación se compone de rayos UVA y UVB. La radiación ultravioleta también puede venir de lámparas solares o de camillas de bronceado.

Radicales libres: son moléculas inestables que se producen en el metabolismo celular normal. Pueden acumularse en las células y dañar o lesionar otras moléculas.

RADS. Véase *Síndrome de disfunción reactiva de las vías respiratorias*.

RAST (Radio-Allergo-Sorbent Test): prueba de laboratorio que permite cuantificar en la sangre la cantidad de anticuerpos IgE específicos mediante técnicas radioisotópicas.

Reacciones adversas a fármacos: son respuestas nocivas, no deseadas y no intencionadas, producidas tras la administración de un fármaco a su dosis habitual.

Reacción alérgica: serie de acontecimientos provocados por la unión de un alérgeno a las moléculas de IgE fijadas a la pared de los mastocitos, provocando su degranulación y la liberación de los potentes mediadores químicos responsables de los síntomas de los procesos alérgicos. Véase *Respuesta alérgica*.

Reacción alérgica inmediata: reacción alérgica que se manifiesta a los 15-30 minutos de exponerse al alérgeno. Es consecuencia de los efectos directos de los mediadores liberados por los mastocitos y los basófilos.

Reacción alérgica perioperatoria: reacción que ocurre en el quirófano y que puede deberse al uso de fármacos empleados durante la anestesia o la cirugía, al contacto con productos que contengan látex, o a cualquier otro tipo de desencadenante (transfusiones, sueros, etc.).

Reacción alérgica tardía: reacción alérgica que puede presentarse hasta 72 horas después de iniciada la degranulación mastocitaria. Está mediada por sustancias y mediadores liberados por otras células atraídas al foco inflamatorio (neutrófilos, linfocitos, eosinófilos, plaquetas, linfocitos NK, etc.).

Reacción anafiláctica: reacción alérgica generalizada y grave en que están afectados varios órganos y sistemas, pudiendo llegar a ser mortal. Véase *Anafilaxia, Choque anafiláctico*.

Reacción de hipersensibilidad: reacción debida a una respuesta anómala y exagerada del sistema inmunitario. Existen cuatro tipos. La reacción alérgica clásica o mediada por IgE o de hipersensibilidad inmediata constituyen el tipo I (véase *Alergia tipo I*); las reacciones citotóxicas, el tipo II; las reacciones por inmunocomplejos, el tipo III; y las reacciones de hipersensibilidad tardía o mediadas por células, el tipo IV (véase *Alergia tipo IV*).

Reacción exantemática o eccematosas: son diferentes tipos de manifestaciones cutáneas debidas a reacciones alérgicas a fármacos. Pueden ser inmediatas o tardías.

Reacción local: reacción alérgica limitada que solo se manifiesta en la zona de entrada o de contacto con el alérgeno, sin afectar a otros órganos.

Reacción nasocular: aparición simultánea de síntomas nasales (estornudos, picor, hidrorrea, obstrucción) y oculares (lagrimeo, picor, enrojecimiento conjuntival) en el curso de un proceso alérgico como la rinoconjuntivitis.

Reacción por inmunocomplejos (o enfermedad del suero): reacción originada por la formación de complejos inmunes constituidos por el antígeno y el anticuerpo que, tras depositarse en los tejidos y activarse el sistema del complemento, originan daño celular. Véase *Hipersensibilidad de tipo III*.

Reacción sistémica: reacción alérgica generalizada en la que participan diversos órganos.

Reactividad cruzada: desde un punto de vista clínico, se dice que existe reactividad cruzada cuando un paciente presenta alergia a distintas fuentes alergénicas que tienen en común algunas estructuras moleculares.

Reactividad múltiple: sensibilización a diversos alérgenos no relacionados. Véase *Polisenfisiabilidad*.

Reaginas: anticuerpos sensibilizantes, es decir, las inmunglobulinas E. Antes del descubrimiento de la IgE, se denominaban anticuerpos reagénicos a los responsables de las alergias.

Reagudización: exacerbación de un proceso patológico que permanecía silente o asintomático.

Receptor beta-2: proteína de la membrana celular cuyo estímulo, a nivel pulmonar, produce una broncodilatación. También se denomina adrenorreceptor beta-2.

Recidiva. Véase *Reagudización*.

Recombinante: referido a un alérgeno, es una molécula alérgica que se ha sintetizado mediante técnicas de ingeniería genética.

Relajante muscular: fármaco cuyo efecto es la relajación de la musculatura estriada. Se utiliza en la anestesia general.

Resfriado común: enfermedad infecciosa leve, de origen viral, que afecta a personas de todas las edades, altamente contagiosa. Se resuelve espontáneamente en 7-10 días.

Reslizumab: anticuerpo monoclonal recombinante humanizado que se une específicamente a la interleucina 5 (IL 5)

humana, que es la citocina clave responsable de la diferenciación, la maduración, el reclutamiento y la activación de los eosinófilos humanos. Está indicado en pacientes adultos con asma eosinofílica grave insuficientemente controlada.

Respuesta alérgica: forma de reaccionar el paciente alérgico ante la exposición al alérgeno, traduciéndose en una reacción local o sistémica. Véase *Reacción alérgica*.

Respuesta broncodilatadora: aumento del calibre bronquial tras la administración de un fármaco broncodilatador. Véase *Prueba de broncodilatación*.

Respuesta celular Th 2: es la respuesta inmunológica característica de la alergia (aunque dirigida originalmente contra parásitos y venenos). Está producida por los linfocitos Th2 (véase) y su equivalente en el sistema inmunitario innato, las células linfoides innatas (ILC) tipo 2 (véase). Unas y otras liberan determinadas citocinas responsables de este tipo de hipersensibilidad.

Rinitis: inflamación de la mucosa nasal, debida a alergia, infección, sustancias irritantes u otras causas, que provoca: estornudos, picor nasal, destilación acuosa y congestión.

Rinitis alérgica: rinitis producida por la exposición a un alérgeno al que se encuentra sensibilizado un paciente.

Rinitis alérgica local: es un tipo de rinitis con producción nasal de anticuerpos IgE específicos en ausencia de alergia sistémica, que puede afectar a sujetos previamente diagnosticados de rinitis no alérgica y rinitis idiopática. No se puede detectar IgE específica en sangre ni por pruebas cutáneas, y se diagnostica por pruebas de provocación nasal (véase).

Rinitis eosinofílica: es un tipo de rinitis que no se debe a alergia a ningún aeroalérgeno y que cursa con aumento de los eosinófilos localmente en la mucosa nasal.

Rinitis gestacional: es una modalidad de rinitis, de base no alérgica, que acontece durante el embarazo y que es debida a cambios hormonales. Se resuelve espontáneamente al poco tiempo de dar a luz.

Rinitis gustatoria: es un tipo de rinitis desencadenada por la ingestión de determinados alimentos sólidos o líquidos.

Rinitis hormonal: es un tipo de rinitis debida a causas hormonales, como la rinitis gestacional o la asociada a enfermedades de la tiroides.

Rinitis idiopática: es un tipo de rinitis de causa desconocida.

Rinitis inducida por factores irritantes: es un tipo de rinitis debida a mecanismos no alérgicos ni infecciosos, sino a factores irritantes como el humo del tabaco u otro tipo de emanaciones.

Rinitis infecciosa: es un tipo de rinitis causada por agentes infecciosos. La causa más frecuente son los virus, desde el clásico rinovirus del resfriado común al virus de la gripe o el coronavirus SARS-CoV-2, responsable de la pandemia COVID-19.

Rinitis laboral (u ocupacional): rinitis producida por la exposición a sustancias presentes en el ambiente laboral.

Rinitis medicamentosa: rinitis secundaria al empleo de ciertos fármacos. La causa principal es el abuso de vasoconstrictores alfa-adrenérgicos nebulizados.

Rinitis no alérgica eosinofílica. Véase *Rinitis eosinofílica*.

Rinoconjuntivitis: inflamación de la mucosa nasal y conjuntival simultáneamente, debida a alergia, infección, sustancias irritantes u otras causas, que provoca: estornudos, picor nasal, destilación acuosa, congestión nasal, lagrimeo y enrojecimiento y picor ocular.

Rinometría acústica: técnica para estudiar los diámetros y volúmenes de las cavidades nasales mediante ultrasonidos.

Rinómetro: instrumento para realizar rinometrías acústicas.

Rinorrhea: destilación nasal que puede ser acuosa, mucosa o purulenta.

Rinosinusitis: rinitis asociada a la inflamación de la mucosa de una o más de las cavidades sinusales (senos paranasales).

Ritmo circadiano: oscilación de las variables biológicas en intervalos regulares de tiempo. Un ejemplo típico es la secreción de cortisol en el organismo, con un pico matutino y un bache nocturno.

Ritmo ultradiano: denota actividades biológicas que ocurren en ciclos fisiológicos de 20 horas o menos. Se utiliza para estudiar el sueño u otras actividades fisiológicas.

Roncopatía: conjunto de trastornos que cursan con oclusión de la vía aérea superior a nivel de la rinofaringe y que producen los característicos ronquidos durante el descanso nocturno.

Rupatadina: antihistamínico H1 de 2^a generación o no sedante.

■ S

Salbutamol: fármaco broncodilatador beta-2 adrenérgico de acción rápida y corta.

Salmeterol: fármaco broncodilatador beta-2 adrenérgico de acción prolongada.

Sarcoidosis: enfermedad granulomatosa sistémica de origen autoinmune y de causa desconocida. Puede manifestarse en cualquier órgano del cuerpo, con mayor frecuencia en el pulmón y ganglios intratorácicos. Es frecuente también la afectación ocular, hepática y cutánea.

SCORAD: acrónimo de *Scoring Atopic Dermatitis*. Es un instrumento clínico para valorar de una forma objetiva la gravedad de la dermatitis atópica.

Sensibilización: producción de anticuerpos IgE frente a un alérgeno, que se pueden detectar mediante técnicas de laboratorio, pruebas cutáneas o pruebas de provocación.

Sensibilización subclínica o latente: situación clínica en la que, aunque se detecta sensibilización a un alérgeno, no se produce ninguna sintomatología en el paciente.

Serología: método diagnóstico que permite comprobar la presencia de anticuerpos en sangre.

Sibilancia: sonido agudo de alta frecuencia que se ausculta o se oye al respirar un paciente con crisis asmática. Se produce al paso de la corriente aérea por los bronquios anormalmente estrechos. Sueno como un *pito* o *pitido*.

Síndrome ave-huevo: cuadro clínico presente en pacientes que sufren asma al exponerse por vía inhalatoria a plumas de pájaros y síntomas alérgicos con la ingestión de la yema de huevo poco cocinada. Se debe a la sensibilización a alfa-livetina de la yema o a seroalbúmina de pollo. Este alérgeno está presente en la yema de huevo y en las plumas de aves.

Síndrome látex-frutas: cuadro clínico presente en pacientes con síntomas alérgicos tanto en la exposición al látex como a ciertas frutas (higo, kiwi, castaña, aguacate), debido a la presencia de alérgenos comunes.

Síndrome de alergia oral (SAO): aparición de picor y enrojecimiento de la mucosa oral, lingual, faríngea, y/u ótica, desencadenado generalmente por frutas y hortalizas, que aparece en pacientes alérgicos a pólennos. Se debe a la sensibilización a profilinas u otras proteínas vegetales de defensa, como las PR-10, las LTP o las taumatinas (véase).

Síndrome de Churg-Strauss. Véase *Granulomatosis eosinofílica con poliangitis (EGPA)*.

Síndrome de disfunción reactiva de las vías respiratorias (RADS, por sus siglas en inglés): tipo especial de asma ocupacional, que ocurre tras exposición a altas concentraciones de diferentes gases, humos o vapores con propiedades irritantes. Véase *Asma inducida por agentes irritantes*.

Síndrome de hipersensibilidad a anticonvulsivantes: aparición de fiebre, enrojecimiento cutáneo y afectación de diversos órganos, que aparece entre 1 y 8 semanas después de iniciarse un tratamiento con fenitoína, fenobarbital o carbamacepina.

Síndrome de Stevens-Johnson: reacción vesiculosa cutánea grave que afecta también a membranas mucosas de la zona orofaríngea, ojos y genitales, acompañada en ocasiones por fiebre, dolor y malestar. La causa es desconocida, si bien puede deberse a una alergia medicamentosa o a infecciones virales o bacterianas. Véase *Necrólisis epidémica tóxica*.

Síndrome del restaurante chino: conjunto de síntomas que pueden incluir dolor de cabeza, enrojecimiento, sudoración y sensación de opresión en el tórax. Se atribuye al aditivo glutamato monosódico, muy utilizado en los restaurantes chinos.

Síndrome DRESS: siglas de *Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symtoms*, cuadro clínico que cursa con: erupción cutánea, anormalidades hematológicas (eosinofilia, linfocitosis atípica) y afectación sistémica (adenopatías, hepatitis, nefritis intersticial, neumonitis intersticial, carditis). Está desencadenado por medicamentos.

Sinusitis: inflamación aguda o crónica de la mucosa de una o más de las cavidades sinusales (senos paranasales: frontales, nasales, etmoidales o esfenoidales).

Sistema calicreína-cininas: sistema de proteínas sanguíneas de importancia en la inflamación, el control de la presión sanguínea, la coagulación y el dolor. Entre sus mediadores se encuentra la bradicinina (véase).

Sistema cardiovascular: sistema formado por el corazón y la red de vasos sanguíneos, arteriales y venosos.

Sistema de inhalación: dispositivo para la administración de fármacos en la vía aérea.

Sistema del complemento: conjunto de proteínas del plasma sanguíneo que interactúan unas con otras de forma secuencial y participan en muchas de las funciones de la inmunidad natural (innata) y adquirida.

Sistema inmunitario: conjunto de células y órganos especializados en la defensa del organismo frente a los ataques de agentes externos.

Sistema principal de histocompatibilidad: familia de genes que determinan la identidad inmunológica del individuo; los antígenos leucocitarios humanos (HLA, por sus siglas en inglés) que la forman son proteínas que ayudan al sistema inmunitario del cuerpo a diferenciar entre sus propias células y sustancias extrañas o dañinas. Denominado también *complejo mayor de histocompatibilidad*. Su genotipo se hereda al 50 % del padre y la madre.

Sistémico: referido al organismo significa generalizado, en contraposición a local.

Sublingual: vía de administración de fármacos, concretamente de vacunas antialérgicas, depositando la dosis en la cavidad oral, debajo de la lengua.

Sulfamidas: familia de quimioterápicos antiinfecciosos.

Superantígeno: molécula de origen microbiano con capacidad de estimular gran número de linfocitos T.

■ T

Tabarro: nombre con que se conoce en ámbitos rurales a las avispas de la familia *Polistes*, que viven de abril a agosto en colmenillas de 40-80 individuos.

Taumatinas: proteínas de defensa vegetal, que las plantas desarrollan contra los microorganismos o en situaciones de estrés, implicadas en la alergia a frutas y verduras.

Terapia combinada: pauta de tratamiento del asma bronquial basada en la combinación en un solo inhalador de un corticoido y un beta-2 adrenérgico de acción prolongada.

Terrizo: nombre con que se conoce en ámbitos rurales a las avispas de la familia *Vespula*, porque forman en el suelo las colmenas, de varios miles de individuos. Viven de agosto a diciembre o enero.

Test de activación de basófilos (TAB): técnica diagnóstica de laboratorio para detectar sensibilización. Se basa en la medición del porcentaje de basófilos que se activan en contacto con el alérgeno.

Test de contacto cutáneo. Véase *Prueba epicutánea*.

Test de liberación de histamina: técnica diagnóstica de laboratorio para detectar sensibilización. Consiste en la cuantificación de la histamina que es liberada al incubarse la sangre del paciente con el alérgeno sospechoso.

Test de transformación linfoblástica (TTL): técnica diagnóstica de laboratorio para detectar sensibilización. Consiste en calcular la transformación de los linfocitos del paciente, previamente aislados, al ser incubados con el alérgeno sospechoso.

Tolerancia: situación clínica de anulación, transitoria o definitiva, de la respuesta alérgica frente a un determinado alérgeno. Puede lograrse mediante la administración controlada y progresiva de dicho alérgeno. Para mantener la tolerancia se requiere que el contacto con el alérgeno no cese. Véase *Inducción de tolerancia*.

Tomografía axial computarizada (TC): técnica diagnóstica, mediante rayos X, que ofrece imágenes detalladas de cortes axiales del cuerpo.

Toracoscopia: exploración de la cavidad torácica mediante la introducción de un visor (toracoscopio) a través de una pequeña incisión realizada en la pared del tórax.

Toxicidad: capacidad de un agente externo (alimento o fármaco) para provocar alteraciones o patología en el organismo que lo recibe.

Toxicodermia: término genérico que engloba todas las erupciones cutáneas producidas o atribuibles a fármacos.

Transcripción: proceso por el cual se traslada la información contenida en una secuencia del ADN para originar la síntesis de una proteína.

Tráquea: conducto de las vías respiratorias que va desde la laringe a los bronquios.

Trasplante de médula ósea: procedimiento para reemplazar la médula ósea dañada o destruida por células madre provenientes de una médula ósea sana. Véase *Médula ósea*.

Trastorno inmunológico: alteración en el funcionamiento del sistema inmunitario, bien por defecto (inmunodeficiencias), o por exceso (hipersensibilidad, autoinmunidad).

Triglicéridos. Véase *Grasas saturadas*.

Triptasa: proteína secretada por los mastocitos. Su medida constituye un marcador de activación de los mastocitos.

Trofoalérgeno: alérgeno contenido en los alimentos.

Trombocitopenia: descenso de la cifra de plaquetas en sangre.

Tropomiosina: proteína que forma parte del aparato contráctil del músculo estriado. Es el alérgeno mayor de los crustáceos y un panalérgeno que causa reactividad cruzada con otros artrópodos no comestibles, como los ácaros.

Tuberculosis: enfermedad pulmonar infecto-contagiosa producida por el bacilo de Koch o *Mycobacterium tuberculosis*.

■ U

Unidad de inmunoterapia: conjunto de medios materiales y recursos humanos necesarios para la correcta administración y seguimiento de las vacunas antialérgicas.

Urticaria: erupción en la piel caracterizada por el desarrollo de habones que tienden a juntarse entre sí y se acompaña de importante picor.

Urticaria acuagénica: urticaria inducible que se caracteriza por la aparición de habones pruriginosos cuando la piel entra en contacto con el agua, independientemente de la temperatura.

Urticaria aguda: urticaria de cualquier tipo que dura menos de 6 semanas. La duración se refiere a la enfermedad global y no a la de las lesiones individuales de habón o angioedema, que suelen desaparecer en menos de 24 horas.

Urticaria colinérgica: urticaria inducible que se caracteriza por la aparición de habones pequeños, habitualmente en el tronco y las extremidades superiores, entre 2 y 20 minutos después de aumentar la temperatura corporal por ejercicio, calentamiento excesivo o estrés.

Urticaria crónica: urticaria de cualquier tipo que dura más de 6 semanas. La duración se refiere a la enfermedad y no a las lesiones individuales de habón o angioedema, que suelen durar cada una de ellas menos de 24 horas.

Urticaria crónica espontánea: urticaria crónica en la que los habones aparecen de forma espontánea, sin ningún desencadenante externo evidente.

Urticaria de contacto: urticaria producida por el contacto directo de la piel con la sustancia causante. Las lesiones suelen aparecer a los pocos segundos o hasta una hora después del contacto y desaparecen en menos de 24 horas.

Urticaria física. Véase *Urticaria inducible*.

Urticaria inducible: urticaria crónica en la que los habones aparecen como respuesta a desencadenantes externos de tipo físico (calor, frío, presión, rascado, luz solar, ejercicio físico...) o de contacto.

Urticaria pigmentosa: enfermedad rara que se caracteriza por una acumulación anormalmente elevada de mastocitos en la piel. Las lesiones aparecen como zonas más pigmentadas que se convierten en habones cuando se rozan (signo de Darier).

Urticaria por frío: urticaria inducible que se caracteriza por la aparición de habones o angioedema en la zona de la piel que contacta con una superficie a baja temperatura.

Urticaria por presión: urticaria inducible que se caracteriza por la aparición de habones o angioedema entre 30 minutos y 6 horas después de la aplicación de una presión mantenida sobre una zona. Las lesiones pueden durar hasta 48 horas. A veces el cuadro se acompaña de febrícula, cansancio, malestar y dolor.

Urticaria solar: urticaria inducible que se caracteriza por la aparición de habones pruriginosos en las zonas expuestas al sol, entre 1 y 30 minutos después del comienzo de la exposición.

Úvula: parte media del velo palatino, de forma cónica y textura membranosa y muscular, que divide el borde libre del velo del paladar en dos mitades a modo de arcos.

V

Vacuna: preparación farmacéutica compuesta por antígenos de microorganismos que provocan una respuesta inmunitaria protectora prolongada pero no una enfermedad.

Vacuna antialérgica: extracto alergénico estandarizado. Se administra al paciente alérgico con el fin de curar su enfermedad. Véase *Inmunoterapia*.

Vacuna subcutánea: vacuna antialérgica que se administra mediante inyecciones en el tejido celular subcutáneo.

Vacuna sublingual: vacuna antialérgica que se deposita en gotas en la cavidad oral, debajo de la lengua.

Vasculitis: inflamación de los vasos sanguíneos. Puede afectar a cualquier vaso sanguíneo del organismo y, ocasionalmente, se asocia a enfermedades alérgicas.

Vasculitis urticarial: vasculitis que afecta a los vasos de la piel y se caracteriza por lesiones muy parecidas a las de la urticaria. Suele cursar con fiebre y afectación del estado general.

VEMS: Véase *FEV1*.

Vesícula: pequeña ampolla en la piel, generalmente llena de un líquido claro.

Vía parenteral: modo de administración directa de un medicamento o alimento en los tejidos corporales (piel, mucosas, músculos, torrente sanguíneo).

Vía sistémica: modo de administración de fármacos para obtener una distribución del mismo por todo el organismo.

Vía tópica: administración de un fármaco por medio de su aplicación en la piel o en las mucosas.

Volumen residual: volumen de aire que queda en los pulmones después de realizar una espiración completa.

X

Xerosis: sequedad de la piel.

Z

Zoonosis: enfermedad que es transmitida por los animales a los seres humanos.

Índice alfabético

A

- abedul 89, 93
abeja 66, 67, 367-370, 372, 373, 521-524
abejorro 66, 67, 368, 369
absentismo
 escolar 131
 laboral 41, 131
Academia Europea de Alergia e Inmunología Clínica (EAACI) 42-45
ácaro 267, 280, 413, 416, 420, 421, 521, 523, 524
 de almacenamiento 97, 98, 266
 de depósito 98
 del polvo 65, 66, 109, 128, 135, 139, 143, 160, 162, 204, 209, 323, 427, 428, 524
 doméstico 65, 66, 95-98, 109, 158, 160, 162, 323
 menor 97
Acaroidae 97
Acarus siro 97, 98
accidente cerebrovascular 416
aceite
 de maíz 267
 de pescado 282
ácido
 acetilsalicílico 445
 clavulánico 312
 fólico 332, 506
 graso omega 3 157, 158, 161, 162
 graso omega 6 157, 161, 162
 linoleico 161
 linolénico 161
 tranexámico 380
 valproico 331
acrilato 198, 329
acrivastina 464
acupuntura 133, 144, 453, 511-515, 517, 519
adenosina 142
aditivo 141, 328
 de la harina 266
 espesante 271
 estabilizante 271
ADN 71, 72, 78, 79, 80
adrenalina 190, 191, 226, 228, 236, 241, 285, 291, 295, 306, 312, 317, 340, 351, 355, 356, 389, 442, 462, 499, 500
 autoinyectable 267, 295, 296, 356
 intramuscular 263
 inyectable 226
 jerิงа precargada 295
aeroalérgeno 63, 65, 108, 109, 128, 129, 151, 413, 414, 416, 417, 420
aerobiología 225, 420
aeropalinología 86
aerosol 110, 149, 171, 463, 474, 486, 490, 492-494, 525
aerovagante 88
Agencia Europea de Medicamentos (EMA) 43
agentes espesantes 267
ageusia 129
agnatos 276
agonista beta-2 adrenérgico 419, 471, 473, 476
agregación plaquetaria 320
aguacate 257
AINE (v. t. antiinflamatorio no esteroideo) 129, 137, 187, 190, 218, 290, 304, 319, 346, 501
 alternativo, tolerancia 324
 clasificación química 320
 consejos de evitación 326
 tópico 321
albaricoque 294
albúmina 113, 116, 119, 251, 288, 289
 2S 269
 bovina 289
 sérica 116, 288, 291
 bovina 232
alcaftadina 464
ALCAT (*Antigen Leucocyte Antibody Test*) 453
alcohol 290, 387, 467
aldolasas 288
alergenidad 269
alérgeno 49, 51, 52, 57, 59-69, 113-124, 193, 225, 227, 233, 238, 249, 255, 267, 288, 290, 413-421, 423-428
alimentario 268
 de declaración obligatoria 227, 228

- de contacto 217
de exterior 95, 96, 128, 142, 158
de interior 95, 96, 105-107, 109, 110, 128, 143, 158, 160, 162
fúngico 108, 109
inhalado 123, 175
laboral 108, 132, 152, 154
mayor 62, 67, 232
 del huevo 249
 del polen de abedul 273
menor 67
oculto 226, 239, 240, 271, 273, 420
ocupacional 108, 158, 414, 418
principal 269, 417
recombinante 61, 68, 271
alergia 27, 29-35, 37
 a AINE
 de tipo cutáneo 323
 de tipo respiratorio 324
 diagnóstico 325
 a alfa-gal 289, 291, 292
 a alimentos/alimentaria 203, 223, 272, 280, 323, 403, 405, 406, 407, 410, 425, 430
 estrategias para prevenirla 297
 múltiple 274, 295
 a anfibios 114
 a animales 108-110, 113-116, 118, 120-123
 a *Anisakis* 284
 a antibióticos 313
 diagnóstico 315
 a aves 114
 a caballos 114, 118, 119, 121, 124
 a carnes 287, 288, 289, 292
 de aves 288
 de vacuno 233, 289
 por sensibilización a alfa-gal 290
 y a epitelios de mamíferos 289
 a cereales 266-268
 a conejos 114, 115, 121-123
 a frutos secos 266, 272, 518
 a hurones 114
 a la humedad 103, 105
 a la insulina 328, 329
 a la leche 232
 de vaca 245, 289
 mediada por IgE 232
 no mediada por IgE 232
 a las proteínas de soja 269
 al cacahuete 269, 271, 518
 al huevo 115, 238, 244, 288
 al látex 224
 al melocotón 297
 al metamizol 323
 a los antiinflamatorios 320
 al pescado 279
 al polen 99, 123, 128, 132, 524
 de las gramíneas 268
 al polvo 95, 96, 427
 al sol 213, 216, 217
 al yodo 282, 330
 a proteínas de la leche no mediada por IgE 240
 a proteínas de leche de vaca 232
 a reptiles 114, 123
 a roedores 114-119, 122, 123
 de contacto 113, 114, 216-219, 328, 332, 413, 415, 481, 485, 486
 estacional 103, 105, 108, 109, 128, 515
 inducida por el ejercicio 393, 394
 mediada por IgE 127, 148, 151, 154
 medicamentosa 129, 500
 respiratoria 108, 109, 115, 117, 118, 120, 205, 209, 238, 289
 a los ácaros 323
Alergología 302, 315
Alergológica 2015 21, 118, 170, 194, 204, 256
alergólogo 85, 101-103, 110, 185, 261, 262, 296, 305, 306, 314, 327, 328, 333, 335, 337-340, 345, 420, 428, 444, 445, 448, 453, 454, 524-526, 528
alexitimia 139
alfa-amilasa 149, 266
alfa-gal 288, 290, 291
alfa-lactoalbúmina (ALA) 232
alfa-livetina 249, 250
alfentanilo 336, 337
alforfón 225, 266, 268
algarrobo 271
Alianza Europea de Enfermedades Crónicas (ECDA) 43
alimentación complementaria a demanda 254
alimento 61-64, 66-68, 353
 de alto riesgo 272
 hipoalergénico 271
 oculto 250
Alliance for Biomedical Research in Europe (BioMed Alliance) 43
almendra 266, 271, 272
almidón de maíz 267
almizcle ambreta 217
almorta (*Lathyrus sativus*) 269
alpiste 116
Alt a 1 107, 111
alteración
 del sueño 118, 130, 208
 de la pigmentación 193
Alternaria 103, 105-109, 111, 524
 Alternaria alternata 106-108
 Alternata tenuis 106
altramuza 268
alveolitis alérgica extrínseca 108, 170, 426
alvéolo 426, 434
ambrosía 42, 89, 198
aminoácido 61, 62, 69, 328, 427
 esencial 287
aminoglucósido 310
amiodarona 172, 218

- amlodipino 330
amoxicilina 304, 312, 346
ampollosas 311
anacardo 266, 271
anafilaxia 27-29, 99, 113, 115, 188, 226, 236, 241, 246, 256, 260, 266, 267, 273, 280, 284, 303, 304, 311, 323, 328-330, 332, 336, 351-357, 361, 363, 365, 405, 413, 416, 418, 419, 443, 461, 462, 468, 499, 500, 511, 513, 518, 519, 522, 528
inducida por ejercicio 267
por frutos secos 273
por ingestión de alimentos contaminados por ácaros 323
analgésico 335-338
análisis
 corporal de sustancias químicas 449, 455
 de anticuerpos 103, 177
 de sangre 141, 177, 423, 424, 427, 428, 430, 431
 in vitro 430
anamnesis 153, 305, 433, 456
andrógeno atenuado 380
anemia hemolítica 269, 304
anemófilas 88
anergia 242
anestesia 304, 335-341
 local 340
 regional 340
anestésico
 del grupo amida 340
 del grupo éster 340
 local 335, 337, 340
anestesiólogo 335-339
angioedema 183-192, 226, 235, 256, 273, 280, 284, 304, 311, 312, 322, 323, 325, 327-330, 332, 333, 362, 363, 365, 426
adquirido 190
hereditario 42, 183, 190-192, 375, 378-380
histaminérgico 190
inducido por fármacos 190
no histaminérgico 190, 191
oral 483
palpebral 323
periorbitario 322
 bilateral por AINE 323
angiopoyetina 191
anhídrido carbónico 434
animal doméstico 114, 116, 118, 121
anisakiasis 284
 gastroalérgica 284
 intestinal 284
Anisakis 282, 294, 353
 Anisakis simplex 276, 281, 282
anomalías neurogénicas 418
anorexia 462, 467
anosmia 129
ansiedad 139, 140, 500, 508, 520
antagonista
 del calcio 330
 de los receptores de la angiotensina II (ARA-II) 330
antecedentes
 atópicos 298
 familiares 90, 160
antiagregante 320
 plaquetario 306, 325, 347
antiarrítmico 467
antibiótico 309, 353
 betaalactámico 304, 310, 312, 345
 macrólido 467
anticolinérgico 132, 134
anticonvulsivante 327, 331
anticuerpo 49, 50, 51, 54, 57, 59, 60, 103, 108-110, 119, 120, 122-124, 127, 131, 142, 148, 150, 151, 159, 161, 169, 172, 174, 177-179, 187, 207, 244, 284, 302, 311, 347, 414, 417, 421, 425, 426, 449-452
 anti-IgE 227, 242, 263, 271, 274
 antitiroideo 187
 IgA 268
 IgE 114, 120, 224, 246, 255, 267, 271, 276, 279, 288, 290, 314
 específicos 316
 frente a alfa-gal 290, 292
 monoclonal 211, 347, 333, 334
antidepresivo 432, 464, 467
antiemético 467, 469
antiendomisio 268
antiepileptico 304
antifibrinolítico 380
antifúngico 175, 179, 467
antígeno 50, 51, 55, 56, 59, 60
 antígeno 5 370, 372
 completo 302
 endógeno 207
 incompleto 302
 prostático específico 117
antigliadina 268
antihipertensivo 327, 330
antihistamínico 185, 187-191, 228, 236, 263, 267, 285, 295, 302, 306, 317, 323, 340, 432, 442, 445, 461-470
 clásico o de primera generación 461-469
 H1 462, 464, 466-468
 H2 462, 467
 H3 462
 H4 462, 466
 no sedante (o de segunda generación) 132, 461, 463-469
 oral 241
antiinflamatorio 129, 137, 144, 195, 199, 328, 335, 337, 346, 353, 445, 446, 473, 479, 480, 483, 501
 no esteroideo (AINE) 129, 137, 187, 190, 218, 290, 304, 319, 346, 501
antileucotrieno 103, 132, 399, 400, 499, 501
antineoplásico 327, 332-334
antioxidante 157, 158, 161, 162
antiparasitario 285
antirretroviral 347, 467

anti-transglutaminasa tisular 268
 antituberculoso 306
 ápidos 67
 apio 226, 257
Apis mellifera 368
 aplasia medular 302
 APLV (*v. t.* alergia a proteínas de leche de vaca) 232
 apolivetas 249
 arenques 284
 ARIA, iniciativa 44
 arizónica 89, 94
 arroz 266, 268
 artemisa 89
Ascomycota 104
 asma 85-89, 91, 135-145, 226, 235, 238, 246, 266, 273, 280, 281, 288, 325, 338, 339, 445
 alérgica 108, 109, 120, 121, 137, 157, 169, 177, 249, 433, 434, 499, 503, 513, 516, 517
 bronquial 135, 139, 152, 153, 158, 170, 176-179, 203, 302, 322-324, 361, 363-365, 403, 408, 426, 471-473, 479, 483, 522, 526
 cardíaca 136
 corticodependiente 177
 del panadero 266
 exacerbada en el trabajo 147, 148
 inducida por agentes irritantes 148
 inducida por aspirina y otros antiinflamatorios 144
 inducida por el ejercicio 393-396, 398, 400, 409, 410, 501
 infantil 137
 intrínseca o no alérgica 137, 148
 ocupacional o laboral 137, 140, 147-152, 154, 155, 165
 por *Anisakis* 284
 por aspirina 320
 por inhalación de polvo de arroz 267
 asociaciones de pacientes 25, 26, 145, 295
 Asociación Española de Personas con Alergia a Alimentos y Látex (AEPNA) 251
 asparraginasa 333
Aspergillus 103, 106-108, 266
Aspergillus fumigatus 107, 108, 176, 179
 Asp f 1 108
 Asp f 3 108
 aspergiloma 108, 176-179
 aspergilosis 169, 170, 176-179
 broncopulmonar alérgica 108, 169, 170, 176-178, 483, 484
 invasiva 108, 176, 178, 179
 aspirina 137, 144, 187, 190, 324, 325, 347, 353
 astemizol 467
Astigmata 97
 ataxia telangiectasia 216
 atopía 29, 120, 121, 123, 138, 141, 151, 204, 208, 223, 246, 256, 272, 362, 428
 atracurio 336, 337, 338
 atropina 337

atún 276
 autoinmune 268, 347
 autoinmunidad 187
 autoinyector 267, 291
 de adrenalina 226, 241, 263, 273, 285
 automedicación 516
 avellana 225, 260, 266, 271, 272
 avena 266, 268
 avispa 61, 62, 66, 67, 367-370, 372, 373, 521-524, 526
 avispon 66, 67, 369
 azatadina 463, 464
 azatioprina 211
 azelastina 464, 468
 nasal 419
 azitromicina 313, 467

■ B

bacaladilla 276
 bacteria 95, 96, 105, 170, 159, 161, 309
 gramnegativa 159
 bálsamo de Perú 271
 bario 330
 barrera
 cutánea 247
 natural 64
Basidiomycota 104
 basófilo 49, 52, 53, 55, 57, 59, 150, 352, 355, 424, 426, 428, 429
 benralizumab 142
 benzocaína 340
 benzodiacepina 337
 benzofenona 218, 219
 bepotastina 464
 berenjena 257
 betabloqueante 330, 332, 420
 beta-lactoglobulina 232
 bifidobacterias 271
 bilastina 419, 464, 468
 biodiversidad 390
 bioinformática 44
 biopsia 169, 175, 178
 cutánea 331
 de intestino delgado 268
 pulmonar 169, 175
 bisutería 194, 195, 199
 bivalvos 279, 281, 283
 blefaritis 130
Blomia tropicalis 97, 98
 bloqueadores neuromusculares 304
Bombus 368, 369, 371
 bonito 276
 boquerones en vinagre 284
 Bostock, John 30, 31
 bradicinina 183, 190-192, 378, 380

broncodilatador 241, 285, 306, 437
 agonista beta-adrenérgico de larga acción 472, 473, 475
 de acción corta 142, 471-475
 de acción prolongada 142, 471-475, 477
 de rescate 296
 broncoespasmo 144, 151, 225, 226, 236, 238, 241, 273, 304, 328, 329, 332, 333, 354, 355, 426
 inducido por ejercicio 394, 399
 broncoscopia 174, 175
 bronquiectasias centrales 169, 177, 178
 bronquio 115, 135, 136, 140, 142, 148, 169, 177, 426, 433, 434, 438, 472, 473, 475, 491, 501
 bronquiolitis 483
 bronquitis 154, 162, 165
 buceo 397
 budesonida 475, 476, 486
 butilmetoxidibenzoilmetano 218

C

C1-inhibidor (C1-INH) 378, 379, 380
 C1 inhibidor esterasa 191, 192
 caballa 276
 cacahuate 225, 226, 260, 266, 268, 271, 296, 518, 519
 calcineurina 210
 calcioantagonistas 330
 calcipotriol 332
 calendario polínico 85, 91
 calicreína 116
 calidad de vida 19, 21, 22, 39, 41, 43, 45, 113, 118, 131, 139, 158, 203, 210, 211, 242, 323, 442, 445, 450, 515, 516, 522, 523
 cámara espaciadora 487, 491, 493
 camarón 280
 cambio climático 40, 85, 86, 90, 93, 157, 158, 166
 candidiasis 311
Canis familiaris 116, 117
 Can f 1 116, 117
 Can f 5 117
 cañamón 116
 CAP® (*coated allergen particle test*) (v. t. InmunoCAP®) 154, 236
 capacidad vital forzada (FVC) 434, 436, 437
 caracol 279
 carbamazepina 304, 331
 carboximetilcelulosa 328
 carne 287
 de aves 288
 de caballo 289
 de canguro 288
 de cordero 289
 de foca 288
 de mamíferos 288, 292
 de pavo 288
 de pollo 251, 288
 de vaca 238
 caseína 232

castaña 271
 caviar 282
 cebada 266, 268
 cedro del Japón 89
 céfalópodos 279, 283
 cefalosporina 304, 312, 346, 446
 celecoxib 320
 celiaquía 268
 célula 423-426, 428, 429, 432
 efectora 242, 424, 426, 428
 epitelial 439
 plasmática 303
 presentadora de antígeno 56, 59, 60
 cemento 194, 196
 centeno 266, 268
 ceramidas 207
 cereales 97, 98, 140, 149, 160, 165, 176, 225, 266
 cetáceos 282
 cetirizina 134, 419, 464, 466, 468
 cetuximab 290, 291
 ceviche 284
Chaetomium 105
Chenopodium 166
 chopo (*Populus*) 87
 choque anafiláctico 312, 351, 352, 354
Chytridiomycota 104
 ciclooxygenasa-1 (COX-1) 319, 323, 325, 345
 ciclosporina 211, 323, 419
 cimetidina 419, 467
 cinesiología aplicada 453, 454
 cinetosis 461, 462
 cininógeno 191
 cinarizina 466
 ciprés 89
 ciprofloxacino 313
 ciproheptadina 463, 464, 467
 cisatracurio 336, 337
 citocina (citoquina) 54, 506
 citometría de flujo 316, 453
 citostático 506
Cladosporium 103, 106, 107, 109
Cladosporium herbarum 107
 clara de huevo 249
 claritromicina 467
 clemastina 419, 463
 clonazepam 331
 clorfeniramina 419, 463, 465
 clorhexidina 336, 337, 340
 cloroquina 467
 clorpromazina 419
 cloxacilina 313
 clozapina 419
 cobalto 196, 199
 cofactor 235, 273, 291, 314, 442, 443, 447
 de alergia alimentaria 225, 261, 267, 290, 323
 col 257
 colector de pólenes 92

colirio 120, 132, 134, 197, 328, 332, 463-465, 468, 486
 midriático 332
 colitis
 alérgica 238
 hemorrágica 238
 colofonia (cola blanca) 198
 colorante 140, 178, 193, 195, 196, 198, 199, 328, 335,-338
 complemento 424, 426
 componente alergénico 95, 102, 427, 430
 conalbúmina 249
 congestión nasal 85, 86, 99, 127-129, 132, 134, 141, 177, 484
conglutinas 269
 conjuntivitis 246, 331, 413, 444
 alérgica 127-131, 462, 463, 465, 486, 507
 infecciosa 129
 papilar gigante 486
 consentimiento 316, 325
 informado 248, 326, 445
 conservante 193, 195, 196, 197, 328
 contactante 421
 contaminación 85, 86, 90, 93, 105, 110, 115, 130, 139, 141, 169, 171, 175, 176, 435
 ambiental 40, 165
 atmosférica 86
 cruzada 406
 del aire 44
 contrastes
 radiológicos 343
 yodados 282, 335, 338
 coronavirus 93, 410, 467
 corticoide 185, 189-191, 193, 198, 199, 201, 228, 263, 267, 285, 295, 302, 306, 312, 317, 323, 327, 330-332, 340, 432, 440
 inhalado 142, 178, 440, 471, 475-477, 483, 487
 intranasal 132, 134, 484, 485
 local 193
 oral 132, 178, 201, 482, 514
 tópico 201, 203, 210, 211, 218, 485, 486, 500
 cortisol 159, 480
 cosmético 194, 195, 196, 197, 198, 201, 218, 344
 coste
 económico 22, 307
 directo 22, 41
 indirecto 23, 41
 cotinina 163
 cotrimoxazol 313
 COVID-19 140, 141, 410, 435
 coxib 144, 320, 325
Coxsackie (virus) 208
 cremophor 334
 criptoheptadina 419
 crisantemo 198
 crisis de asma 140, 141, 143, 151, 155, 166, 322, 323, 325, 403, 408-410, 473, 475, 493
 criterios
 de Hanifin y Rajka 204, 208
 de positividad 448

cromo 149, 196
cromoglicato disódico 400, 419
 cromona 132, 134, 400, 500
 cromosoma 72-74, 104, 191
 crustáceos 225, 279, 280, 281
Cryptomeria japonica (cedro del Japón) 89
 cucarachas 280
 cupresácea 89, 90
 curva flujo-volumen 110

■ D

Dactylis glomerata 88
 danazol 380
 dartros 206
 déficit
 de vitamina D 162
 nutricional 295
 dermatitis 321
 actínica crónica 216, 218
 aerotransportada 195
 alérgica 413, 481
 de contacto 193-201, 208, 216, 218, 302, 306, 328, 332, 340, 415, 481 485, 486
 irritativa 193, 195
 por proteínas 290
 atópica 193, 194, 216, 224, 235, 246, 247, 253, 266, 269, 272, 302, 416, 418, 419, 428, 442, 443, 445, 462, 466
 fotoalérgica 216, 217, 218
 plantar juvenil 206
 seborreica 194, 208, 483
 dermatomiositis 216
Dermatophagoides farinae 97, 98
Dermatophagoides pteronyssinus 96-99
 dermis 184, 187, 415
 dermografismo 187-189, 206-208, 416, 418, 419, 442
 blanco 206-208
 desalergenización 155
 descamación 311
 descongestionante o descongestivo 419, 465
 nasal 129, 132, 499, 500
 desensibilización 242, 274, 291, 296, 306, 307, 317, 325, 343, 346, 347
 con AINE 326
 desloratadina 419, 464, 468
 determinante
 antigénico 232, 427
 carbohidratado 273
Deuteromycotina 104
 dexclorfeniramina 419, 463, 465, 468
 diagnóstico
 de alergia 96, 109, 424, 425, 429
 a *Anisakis* 284
 molecular 427
 por componentes 109, 269, 427

diaminoxidasa 389
diarrea 311, 501, 507, 508, 519, 520
diazepam 337
diclofenaco 218, 322, 325, 345, 447
diente de león 198
diésel 90, 93, 139, 157, 158, 165, 166
dieta 250, 267, 271, 281
de eliminación de las gestantes 297
de evitación 226-228, 250, 291, 293-295, 451
de exclusión 237- 239, 263, 452
exenta de gluten 268
exenta de leche 237, 242
mediterránea 145, 162
sin huevo 248
difenhidramina 419, 463, 465
diltiazem 330
dimenhidrinato 463, 466, 469
dinoflagelados 276, 280
disnea 85, 87, 108, 153, 219
dispositivo
de polvo seco 491, 494-497
presurizado 487, 491, 493, 494, 496
doble ciego 122, 443, 512, 514-516, 518
dolor abdominal 499, 501, 506, 508
dosis
de mantenimiento 296
terapéutica 306, 316, 317, 324, 443
umbral de tolerancia 271
doxepina 419, 464
doxilamina 463
doxorubicina 347
dupilumab 142, 203, 211, 323

E

ebastina 419, 464, 468
eccema 193-195, 198, 201, 266, 418
atópico 204, 209
coxsackium 208
de contacto 305
de patrón inverso 205
dishidrótico 206
endógeno 204
herpeticum 208
microbiano 194
numular 194
edema 193, 236, 246, 266, 295, 322
de glotis/laríngeo 226, 236, 322, 323, 325
ejercicio físico 99, 290, 393-397, 473
electroacupuntura 449, 453
ELISA (*Enzymo Linked Immuno Sorbent Assay*) 109
embarazo 129, 134, 157, 159, 162, 385-390, 483, 506, 523
emedastina 464
endoscopia 284, 285
nasal 440
endotoxina 124, 157, 159, 160, 172

enfermedad
asociada a alergia a AINE 322
autoinmune 51, 159, 304, 347, 483
celíaca 209, 224, 266, 268
congénita 183
cutánea 485
de Addison 479, 483
de Cushing 479
de Darier 216
de Hartnup 216
del suero 302, 304, 329
digestiva eosinofílica 224
granulomatosa pulmonar no infecciosa 170
infecciosa 310
inflamatoria intestinal 449
pulmonar obstructiva crónica (EPOC) 136, 141, 501
rara 190
respiratoria 114, 147-149, 151, 165
exacerbada por AINE (EREA) 321, 323, 325, 326
inducida por aspirina 320
ocupacional 266
enmascaramiento 443, 446, 447
enolasas 288
enterocolitis
inducida por proteínas de la dieta (FPIES) 238, 244
por proteínas de leche de vaca 239
enterotoxinas 207
entomófilas 88
enzima 253, 319
convertidora de angiotensina 330
DAO (diaminoxidasa) 389
eosinofilia 169, 177, 178, 304
eosinófilo 49, 52-55, 239, 439
Epicoccum 106
epidemia 139
epidermis 184, 414
epigenética 78, 79, 80, 138, 140
epigenómica 75, 80
epinastina 464
epinefrina (v. t. adrenalina) 355, 363
epítopo 61-64, 66, 68, 232, 234, 427
EPOC (v. t. enfermedad pulmonar obstructiva crónica) 136, 141, 501
EREA (v. t. enfermedad respiratoria exacerbada por AINE) 321, 323, 325, 326
eritema 193, 235, 236, 241, 311, 416, 420
anular centrífugo 108
exudativo multiforme 302, 303, 312, 346
eritrodermia 206
eritromicina 313, 467
erizo de mar 279
erupción
cutánea 183, 185, 217-219
maculopapular 329
primaveral juvenil 216
solar polimorfa 216, 218, 219
esclerosis múltiple 455

- escombridosis 276
 escuela 403, 404, 406, 408-410
 esofagitis eosinofílica 42, 239, 244, 375, 380-382
 espárrago 260
 especias 257
 especificidad 414, 416, 430, 431
 espelta 266, 268
 espina bifida 338, 361, 364
 inspiración forzada 436, 437
 espirometría 110, 142, 152, 174, 179, 339, 433-440, 446, 474
 forzada 110, 438
 espirómetro 434, 435, 436
 espora 95, 96, 103-110, 176
 esputo inducido 154
 estanozolol 380
 esteroide (v. t. corticoide) 137, 142, 485, 507
 estornudo 99, 108, 110, 115, 127-129, 464, 465, 484
 estudio
 alergológico 226, 307, 327, 428, 445, 448
 de laboratorio 305
 EAT 298
 ECRHS (Estudio Europeo de Salud Respiratoria) 149
 EWAS (estudio de asociación de epigenoma completo) 79, 80
 GWAS (estudio de asociación de genoma completo) 75, 76, 77, 79
 LEAP 298
 in vitro 305
 in vivo 305
 PETIT 298
 etiquetado 241, 293
 de alimentos 227, 273, 282
 precautorio de alérgenos (EPA) 227
 etomidato 336, 337
 etoricoxib 320
 ethosuximida 331
Euroglyphus maynei 97
 Euxyl K 400 197
 exantema 311, 312, 331, 334, 503
 exciente 327, 328, 332, 334, 344, 417
 excoriación 193, 205
 exones 72, 73
 exposición controlada 237
 exposoma 81
 exposómica 75
 extracto alergénico 109, 111, 262, 414, 415, 426
 exudación 205, 208
- F**
- factor
 ambiental 95, 98, 128, 138, 158, 207, 428
 constitucional 203
 del complemento 424
 genético 85, 86, 152, 157, 158, 167, 176, 207
 XII de la coagulación 191
- falso
 negativo 316, 432
 positivo 109, 263, 305, 431
 famotidina 447, 467
 fatiga (v. t. disnea) 87, 153, 378, 386, 507, 508
 favismo 269
 FDA (*Food and Drug Administration*) 453
Felis domesticus 116
 Fel d 1 117, 122
 FEM (v. t. flujo respiratorio máximo) 434, 438
 fenilefrina 332
 fenitoína 304, 331
 FeNO (v. t. fracción exhalada de óxido nítrico) 154, 439
 fenobarbital 331
 fenotiazina 218
 fenotípico del asma 137
 fentanilo 336, 337
 FEV1 (v. t. volumen expiratorio máximo en el primer segundo) 434, 436, 437
 fexofenadina 419, 464, 468
 FFP (*Filtering Face Piece*) 85, 90, 93, 94
 FFP1 93
 FFP2 93
 FFP3 93
 fibromialgia 454
 fibrosis
 pulmonar 169, 170, 173, 174, 177, 304
 quística 176-179
 FICA, prueba 452
 fiebre
 del heno 86, 128
 de origen medicamentoso 304
 filagrina 205, 207
 filtro
 antipolen 90
 antivírico 435
 HEPA 120, 121, 132
 flora intestinal 233
 flujo respiratorio máximo (FEM) 110, 153, 438
 fluoxetina 467
 folcodina 337
 foliculitis 208
 formaldehído 157, 158, 162-165, 196, 198
 formoterol 399, 400
 fórmula
 adaptada de leche de vaca 232, 233, 237
 de arroz 240, 295
 de hidrolizado de proteínas de la leche 238
 de proteínas extensamente hidrolizadas 239
 de soja 240, 295
 elemental 240
 parcialmente hidrolizadas 240
 6-fosfato deshidrogenasa 269
 fosfolipasa A2 370, 372
 fotoalérgeno 217, 218, 219, 416
 fotocarcinogénesis 213, 215

fotodermatitis 195, 216, 305
 de contacto 321
 fotodermatosis 210, 216, 217, 218, 219
 fotoenvejecimiento 213, 215
 fotoinmunosupresión 213, 215
 fotoparche 416
 fotosensibilidad 213, 216, 217, 218, 330, 331
 fototerapia 201, 210, 214, 219
 fototest 217, 219
 fototoxicidad 216, 217
 fottóxico 213, 218
 FPIES (v. t. enterocolitis inducida por proteínas de la dieta) 238, 244
 fracción exhalada de óxido nítrico (FeNO) 154, 439
 frecuencia cardíaca 443
 fresno 89
 fruta 107, 161, 162, 226, 294, 405
 rosácea 257
 frutos secos 225, 226, 271, 353, 405
Fusarium 106
 FVC (v. t. capacidad vital forzada) 434, 436, 437

■ G

gabapentina 331
 gadolinio 330
 galactosa- α -1,3-galactosa 288, 290
 gallo 276, 278
 gamba 280
 garbanzos 266, 268
 garrapata 67, 116, 290
 gases halogenados 336, 337, 340
 gasterópodos 279
 gastroenteritis eosinofílica 239
 gato 114, 116-119, 121-124, 135, 139, 160, 523, 524
 hipoalergénico 122
 gelatina 291, 328
 intravenosa 290, 291
 gel hidroalcohólico 435
 gen 71-81, 122, 191, 233, 481
 genética 62, 68
 genoma 72, 75, 76, 77, 78, 79, 80
 genómica 75
 genotipo 152
 glaucoma 469
 gliadinas 268
 glicerina 421
 glicoproteína 109, 429
 globulinas
 7S 269
 11S 269
 glomerulonefritis 304
 glotis 183, 188, 190, 191, 322
 glucocorticosteroide (v. t. corticoide) 400, 479
 glutamato 269
 gluten 268

gluteninas 268
Glycyphagodae 97
 goma 149
 arábiga E-414 271
 garrofín E-410 271
 guar E-412 271
 natural 197
 gramínea 88, 166, 523, 524
 grasas
 monoinsaturadas 162
 poliinsaturadas 161, 162
 saturadas 162
 gripe 172, 173
 Guía ITEM 250
 guisantes 266, 268

■ H

habas 269
 habón (v. t. roncha) 115, 183-185, 187-190, 219, 235, 262, 303, 311, 322, 323, 414, 416, 420, 431, 454
 hámster 116, 122, 123
 hapteno 62, 67, 150, 302
 harina 266, 271
 contaminada por ácaros 323
 de maíz 323
 de pescado 282
 de trigo 266
Helminthosporium 106
 hemocianina 280
 hemograma 177
 hemosiderosis pulmonar 239
 henna natural 197
 heparina 53, 327, 334
 hepatitis 304, 311, 312, 331, 483
 herencia 72-74
 monogénica 73, 74
 poligénica 74
herpes simplex 208
 hidroa vacciniforme 216
 hidrocortisona 332, 480, 482, 485, 486
 hidrolizados de caseína 240
 hidrorrea 99, 110
 hidroxicina 419, 463, 468, 469
 hierbas chinas 133
 himenóptero 367-373, 413, 415, 429, 430, 431
 hiperreactividad bronquial 99, 136, 142, 148, 152, 153
 inespecífica 148, 149, 151-155
 hipersensibilidad (v. t. reacción) 49, 51, 59, 60, 114, 119, 176, 213, 216, 217, 266, 302, 311, 414, 503
 a anticonvulsivante 331
 a los hongos 108
 a los pólenes 90
 celular 150
 cutánea 169
 de las vías respiratorias 170, 176

- de tipo I 414, 503
- de tipo II 333
- de tipo III 333
- de tipo IV 216, 333, 414
- inmediata 59, 86, 108
- química múltiple 449, 455
- retardada 217, 324, 332
- hipertensión 179, 500, 507, 508
- hipnótico 336, 337, 467
- hipoalérgeno 61, 69
- hipodermis 187
- hipotálamo 466
- hipotensión 219, 226, 236, 238, 241, 273, 289, 312, 418, 420, 448
- hipótesis de la higiene (v. t. teoría de la higiene) 76, 85, 86, 90, 158-160
- histamina 52, 53, 57, 60, 114, 153, 183, 184, 187, 190, 210, 224, 234, 262, 276, 303, 352, 354, 414, 424-426, 429, 461, 462,
- histona 72, 78-80
- historia clínica 103, 127, 152, 153, 247, 281, 290, 305, 315, 323
- homeopatía 133, 511, 512, 516
- homólogos de Bet v 1 259
- hongo 61, 65, 66, 95, 96, 98, 99, 103-111, 116, 123, 124, 139, 142, 144, 145, 158, 160, 162, 169-171, 173, 176-178, 207, 426, 467, 481, 503, 524
- imperfecto 104
- hormiga 367, 368
- hormona 117, 122, 159, 331, 467, 479, 480
- huevo 97, 99, 114, 115, 122, 149, 225, 226, 294, 296, 353, 405
- cocido 247, 253
- crudo 247, 254
- de codorniz 245, 251
- de gallina 244, 251
- de pato 251
- liofilizado 248
- poco cocinado 253
- semilíquido 254
- humidificador 104, 145, 171, 172, 175
- humo
 - del tabaco 78, 162, 163
 - de segunda mano 162, 163
 - de tercera mano 163
- I**
- ibuprofeno 322, 324, 325, 345, 447
- ictiosis 208, 209
- idiosincrasia 449
- IECA (v. t. inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina) 190, 191, 327, 330, 445
- imipramina 419
- impactación esofágica 239
- índice de Tiffeneau 436
- inducción de tolerancia 242
- oral (ITO) 250, 274, 291
- infección 104, 107, 108, 137, 140, 141, 157-160, 163, 169, 172-174, 176, 177, 179, 309, 330, 347, 462, 466, 467, 480-483, 485, 487, 521, 528
- por COVID-19 85
- respiratoria 313
- urinaria 313
- vírica 78, 314
- infiltardo pulmonar 177, 178, 304
- inhalador 141, 142, 144, 171, 474-476, 487, 489-496
- inhibidor
 - de la bomba de protones 445, 447
 - de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) 190, 191, 327, 330, 445
 - de la esterasa C1 505
 - de la calcineurina 419
 - tópico de la calcineurina 210
- inmunoblot 426, 430
- InmunoCAP® (v. t. CAP®) 120, 263
- inmunocomplejos 302
- inmunodeficiencia 50, 54, 428
- inmunofluorescencia 268
- inmunoglobulina 49, 51, 55, 60, 288, 423-426
 - IgA 86, 161, 451
 - IgE 49, 51-55, 57, 59-62, 64, 67, 69, 86, 96, 97, 100, 103, 108-110, 119, 120, 127, 129, 131, 137, 142, 148, 150, 151, 154, 159, 161, 169, 172, 177, 179, 204, 207-209, 232, 233, 244, 268, 281, 284, 302, 328, 329, 339, 347, 359-363, 365, 369-373, 414, 418, 419, 421, 423-431, 503, 517-519
 - determinación 426, 428-430
 - IgE específica 233, 236, 239, 245, 247, 249, 263, 303, 305, 336, 370-372
 - a carnes 290, 291
 - sérica 236, 281
 - IgG 86, 172, 174, 177, 302, 424, 425, 430, 449, 451, 452
 - IgG4 424, 425, 431, 451
 - IgM 86, 451
- inmunomodulador 201, 203, 506
- inmunoprecipitinas 424
- inmunosupresores 201, 323
- inmunoterapia 91, 95, 101, 102, 110, 111, 113, 121, 124, 131, 227, 248, 250, 271, 368, 372, 373, 385, 387, 400, 414, 416, 418, 421, 425, 427, 430, 431, 521-528
 - con alérgenos 113, 124, 513, 525, 528
 - específica 297, 372, 414, 416, 421
 - oral (ITO) 242, 250, 263, 296
 - sublingual 526
- inmunotransferencia (v. t. inmunoblot) 430
- insecto 61, 62, 64-68, 88, 95, 96, 170, 171, 267, 499, 522-524, 528
- insulina 302, 327-329, 415, 525
- interacciones medicamentosas 302, 461, 463, 468
- interferón gamma 159, 161
- interleucina 49, 54, 55, 57, 60, 211
 - interleucina-4 159

intolerancia 99, 449, 451-453, 456, 501

a antiinflamatorios 306, 320

a la lactosa 232

a la leche 224

al gluten 268

alimentaria 418

intradermorreacción 414, 415

introducción precoz

de alimentos 247, 254

de alimentos alergénicos 298

de cacahuete 272

introducción tardía de alimentos alergénicos 298

intrones 72

iridología 449, 455

Ishizaka 27, 29

isocianato 140, 149, 151, 152, 172

isoflurano 337

isotiazolinona 197

ivermectina 285

■ J

Jiménez Díaz, Carlos 27, 34

Johansson, S. G. O. 27, 29

judías 266, 268

verdes 260, 268

■ K

Kathon CG 197

ketamina 336, 337

ketoprofeno 217-219

ketorolaco 324

ketotifeno 463, 464, 468

kiwi 257

■ L

lactancia 134, 157, 158, 160, 161, 389-391, 461, 469, 483

artificial 239

materna 233, 234, 239, 246, 294

lactante 158, 161, 205, 206, 469, 493

lactobacilos 271

Lactobacillus spp 161

lactonas 198

lactosa 224, 232, 240, 418

lagrimeo 86, 87, 108, 110, 115, 127, 128, 129, 464, 465

lamotrigina 304, 331

lanadelumab 192, 380

lanceta 262, 414

larva 116, 171

roja de mosquito (quironómidos) 116

látex 62, 64, 128, 140, 151, 154, 165, 197, 224, 259, 304, 335-

338, 340, 353, 359-365, 405-407, 413, 418, 521, 523,

524, 528

Lathyrus sativus 269

latirismo 269

lavado broncoalveolar 169, 174

leche 149, 158, 161, 226, 296, 353, 469, 501

de cabra 232, 238

de oveja 232, 238

de soja 240

de sustitución 238

de vaca 225, 405

adaptada 232

lechuga 257, 260

legumbres 141, 162, 268, 294

leguminosas 266, 268

lenguado 276

lentejas 266, 268

léntigo solar 215

Lepidoglyphus destructor 97, 98

lesión

ampollosa 311

habonosa 86

polipoidea 323

pustulosa 311

leucotrienos 53, 59, 234, 352, 376, 395, 414, 424, 501

levadura 103, 104

levocabastina 464, 468

nasal 419

oftálmica 419

levocetirizina 419, 464, 468

levofloxacino 313

lidocaína 340

linaza 116

linfedema 418

linfocito 49, 51, 52, 54-57, 59, 60, 311, 424, 425, 428, 429

linfocito B 51, 54, 55, 56, 59

linfocito T 54-56, 59, 60, 302, 314, 414, 429

linfocito T regulador 54, 55

linfocito Th1 54, 55

linfocito Th2 55

Lipid Transfer Proteins (v. t. LTP) 259

lipocalina 113, 116, 117

liquenificación 193, 201, 205, 206, 208

lisina-aspirina 324

lisozima 249, 250, 251, 253

listas de declaración obligatoria 282

livetinas 250

lomi-lomi 284

loratadina 134, 464, 468

LTP (v. t. proteínas de transferencia o transportadoras de lípidos) 42, 259, 260, 266, 269, 297, 394

de la avellana (Cor a 8) 273

del arroz 267

del cacahuete (Ara h 9) 273

del melocotón 260, 264, 273

lupus 35, 51, 190, 216, 443, 508

eritematoso 35, 190, 483

■ M

macrólido 304, 310, 313, 345, 467
 maíz 266, 268
 maleza 89, 166
 mango 257
 maniobra de exhalación forzada 434
 manitol 142, 144, 399
 manzana 225, 257
 manzanilla 198
 mareo 311, 322, 461-463, 466, 468, 501, 505, 508
 marisco 141, 149, 226, 279, 280, 353, 405, 518
 mascarilla 94, 132, 143, 155, 175, 491-494, 496
 FFP 85, 90, 93, 94
 quirúrgica 93
 mascota 65, 66, 90, 113-116, 118-121, 123, 124, 158-160
 mastocito 49, 52, 53, 55, 57, 59, 224, 233, 234, 303, 352,
 353, 355, 375, 376, 414, 424, 426, 428, 429
 mastocitosis 330, 375-378, 426
 cutánea 375-377
 sistémica 42, 375-378
 meclozina 463, 466, 469
 mediador 234, 303
 de la reacción alérgica 450
 de la respuesta alérgica 424, 425
 proinflamatorio 481
 medicación de rescate 226, 471, 473
 medicina
 alternativa 144, 518, 520
 científica 449, 450, 453, 456
 complementaria y alternativa (MCA) 511
 de precisión 44, 45
 tradicional china 453, 513, 515, 517
 medidas
 de control ambiental 100, 132, 155, 209
 medidas de prevención 167
 para prevenir las picaduras de garrafa 291
 medio de contraste 327, 329, 330
 melanogénesis 213, 215
 melanoma 215
 melocotón 41, 225, 257-261, 264, 266, 267, 273, 294, 297,
 353, 452, 523, 524
 melón 257
 meloxicam 144
 mepolizumab 142, 323
 mequitazina 464, 468
 mercurio 196
 merluza 276
 metabolómica 75, 80
 metacolina 142, 144, 153, 154, 399, 438, 439
 metacrilato 193, 195, 198
 metal 193-196, 199, 493
 metamizol 322, 337
 metilcloroisotizaolinona 197
 6-metilcumarina 217
 metildibromoglutaronitrilo 197
 metilisotiazolinona 197

metilprednisolona 332
 metotrexato 211, 506
 miARN 79
 micelio 104, 109
 micofenolato 211
 micosis 103, 104, 108
 broncopulmonares alérgicas 103, 108
 microarrays 75, 76, 426
 microbioma 81, 140, 141
 microbiómica 75
 microbiota 233, 297, 385, 390, 391
 microflora intestinal 233, 271
 midazolam 337
 mijo 266, 268
 mioferlina 191
 mizolastina 464, 468
Mobile Airways Sentinel network (MASK) 44
 moho 104, 105, 108, 128, 175
molluscum contagiosum 208
 molusco 171, 279, 280, 281
 montelukast 142, 399, 419, 501
 morfina 336, 337
 mosca de la fruta 280
 moxifloxacino 313, 467
Mucor 106
 mucosidad nasal 129, 133, 134
 mutación 190, 191

■ N

naproxeno 218
 natación 396, 397
 náusea 172, 461-463, 466, 483, 499-501, 505-508, 520
 del embarazo 469
 nebulizador 171, 439, 461, 474, 487, 489, 491, 492, 494,
 496
 necrólisis epidérmica tóxica 302, 303, 312, 331, 346, 443
 necrosis tubular 304
 nectarina 294
 nedocromil 400
 nefritis 312
 intersticial 304
 nematelmintos 282
 neomicina 198
 neopreno 360, 364
 neostigmina 336, 337
 neumonía eosinofílica 170
 neumonitis por hipersensibilidad 103, 107, 108, 114, 169-
 175, 178, 483, 484
 neumotacógrafo 434
 neuroléptico 467
 neutrófilo 54, 56
 neutropenia 176, 304
 níquel 149, 153, 195, 196, 199
 nitrilo 197, 360, 364
 normativa etiquetado 251

nuez 225, 260, 266, 271, 272
de Brasil 271
de macadamia 271

■ O

obesidad 137, 140, 141, 143
obstrucción
bronquial 135, 137, 139, 142, 152, 177, 437
nasal 108, 129, 131-134, 440, 500
octocrileno 218, 219
okoyomi-yaki 323
olanzapina 419
olivo 89-91, 93, 94, 523, 524
olopatadina 464, 468
omalizumab 142, 179, 187, 189, 190, 219, 323, 347, 387, 388
omega 5-gliadina 267, 394
omeprazol 445, 447
ondas electromagnéticas 454
opiáceo 336, 337
opresión torácica 99, 108, 204, 340
organismo
eucariota 104
multinucleado 104
Organización de las Naciones Unidas para la Agricultura y la Alimentación (FAO) 287
Organización Mundial de Alergia (WAO, *World Allergy Organization*) 442
Organización Mundial de la Salud (OMS) 20, 62, 311
órgano linfoide 49
oro 196
oscilometría de impulsos 433, 438
osteictios 276
osteoporosis 302
otitis media 466
ovoalbúmina 249
unida a preparados de hierro oral 253
ovomucoide 249, 446
ovoproductos 245
ovotransferrina (conalbúmina) 249
óvulos vaginales 290
oxcarbazepina 331
óxido nítrico 142, 154, 433, 439, 440
exhalado 154
óxido nitroso 337
óxigeno 434
oximetazolina (clorhidrato de) 500
ozono 139, 163, 165, 166, 213, 214

■ P

paclitaxel 334
palmera 89
pamoato de pirantel 285
pantoprazol 447

pápula 207, 236, 262, 373, 415
parabeno 196, 197, 328
paracetamol 144, 325, 447
parafenilendiamina (PPD) 197, 198
paraguaya 294
parásito 107, 124, 159, 209, 276, 282, 428
 parche 331, 332, 415, 416, 418
parecoxib 320
parietaria 89, 93, 94
paroxetina 467
partícula diésel 165, 166
parto 388-90
parvalbúminas 277, 288
pasta 267
pavo 288
peak flow (v. t. FEM) 434, 438
peces
cartilaginosos 276
de río 283
óseos 276
sin mandíbula 276
PEFR (*Peak Expiratory Flow Rate*) (v. t. FEM) 434
pegamento 193, 195, 198
pelo 108, 115, 116, 119, 120, 122-124, 165
péñigo bulloso 216
penicilina 105, 107, 304, 310, 312, 337, 343, 345, 347, 421, 446
Penicillium 103, 105, 106, 107
Penicillium chrysogenum 107
perfume 193-196
perioperatoria 335, 336, 339, 340
permanganato potásico 201
perro 114, 116-119, 121-124, 135, 160, 171, 523, 524
persulfato 140, 149
pescado 225, 276, 294, 353, 405
de piscifactoría 285
escombriforme 277
gadiformes 276
pleuronectiformes 276
pez espada 276
picadura 61, 62, 64, 67
de abejas y avispas 353, 522
de insecto 465, 466, 499
de garrapata 292
picor 129, 311
de nariz 86, 99, 115, 127, 462, 463, 484
ocular 86, 128-130
palmo-plantar 311
picor-rascado 462, 466
piel 86, 95, 96, 98, 100, 109, 114-116, 120, 124, 171, 177, 178, 311, 320-332, 462, 464, 481, 499, 505, 507, 517, 520
atópica 234
piercing 195
pimecrolimus 203, 210
pimiento 257
piña 257
piñón 271

- pipa
 de calabaza 271
 de girasol 271
pirazolonas 323
piroxicam 218
pistacho 271
pitiriasis alba 205, 206, 208
pizotifeno 467
placebo 122, 209, 306, 316, 443, 454, 512, 514-516, 519
plan de actuación 405, 407, 409
plantago 89
plaqueta 53, 55, 56, 319, 320
plasminógeno 191
plátano de sombra 89, 90, 93, 94
Platanus hispanica 89
platino 333
pletismografía 438
pliegue infraorbitario de Dennie Morgan 206, 207
polen 61-66, 68, 85-93, 99, 105, 108-110, 118, 123, 124, 127, 128, 130, 132, 135, 139, 142-144, 157-159, 162, 166, 170, 209, 398, 413, 416, 417, 420, 428, 516-518, 524, 527
 del olivo 89
polietilenglicol 328, 502, 528
polinización 87-91, 93, 166
polinosis 85-88, 90
pólipo/poliposis nasal 131, 144, 321-323, 479, 483, 484, 485, 487, 505
polisensibilización 414
polisorbato 328, 334
Polistes 367-369, 372
pollo 288
polución
 de tipo I 165
 de tipo II 165, 166
polvo de casa 95, 96, 97
Populus 87
Portier, Paul Jules 27-29
povidona yodada 282
prebióticos 297, 390
precipitina (v. t. inmunoprecipitininas) 177, 425
predisposición genética 96, 152, 173, 313
prednisona 178, 419, 482
prevalecia 21, 25, 39-41, 85, 113, 114, 118, 138, 158, 245, 256, 266, 272, 375, 378, 380
prevención 100, 103, 110, 157, 161, 167, 175, 461, 463, 465, 466, 524
 de alergia al *Anisakis* 285
prick 305, 441
 prick-prick 263, 281, 414, 421
 prick-test 100, 109, 120, 131, 154, 209, 236, 262, 281, 315, 414, 415, 418, 421
prímula 198
probiótico 141, 157, 161, 271, 297, 390
procaina 340
procarbacina 333
profilinas 42, 257, 273
prometazina 419, 463, 466
propofol 253, 336, 337
prostaglandina 55, 59, 75, 161, 234, 352, 376, 377, 395, 414
protamina 328
proteína 61-64, 67-69
 alergénica 417, 427
 de almacenamiento 269, 272
 de defensa 257, 272
 de defensa del grupo 10 (PR-10) 258
 de defensa vegetal 258
 de estrés 166
 de huevo 244
 de leche 294
 del suero 240
 de transferencia o transportadora de lípidos (LTP) 42, 259, 260, 266, 269, 272, 297, 394
estructurales 257
no histérica 72
PR-10 273
 producida mediante biotecnología 304
 relacionada con la patogenicidad (PR) 258
 sérica 232
 transportadora 302
proteómica 75, 80
protocolo
 de actuación 241, 296
 de desensibilización 327, 329, 333, 334
Proust, Adrien 35, 36
Proust, Marcel 27, 35, 36
provocación (v. t. exposición) 120, 131, 154, 236, 237, 291, 324, 338, 428, 430, 431, 438, 443, 446
 abierta 237, 247
 bronquial específica (PBE) 154, 438
 doble ciego 248, 443
 ex vivo 428
 nasal 120, 131
 oral controlada 263
 simple ciego 237, 306, 316, 443
prueba
 celular 423, 432
 cutánea 86, 236, 247, 249, 281, 284, 291, 305, 315, 323, 338, 370, 371, 413-421, 441, 442, 465
 epicutánea 193, 199, 209, 305, 315, 331, 332, 414-416, 421
 inmediata 419, 421
 intradermica 109, 305, 315, 414, 415, 418, 420, 421
 intraepidérmica 236, 290, 305, 315, 414
de administración/exposición controlada (v. t. provocación) 315, 316
de DRIA 454
de electroacupuntura 449, 453
de esfuerzo 396, 399
de exposición (v. t. provocación) 110, 237-239, 247, 263, 305, 306, 316, 428, 431
 controlada 236, 241, 247, 248, 263, 281, 338, 363, 441-445, 447, 448
 inhalatoria (bronquial o nasal) 324
 por contacto labial 263

de fotoparche 217, 218
 de fototest 217, 219
 de función respiratoria 175
 de laboratorio 284, 315, 421, 423, 424, 430, 450, 451
 del pulso 455
 de parche 199, 324, 331, 332, 418
 de provocación 120, 131, 154, 236, 237, 291, 324, 338, 428, 430, 431, 438, 443, 446
 de punción 305, 315
 de Rinkel (prueba de provocación-neutralización) 449, 454
 de tolerancia a la lactosa 454
 diagnóstica 131, 153, 449-451, 454, 456
 de valor incierto 450, 451
 reproducibilidad 450, 451, 453, 454
 seguridad 450, 451
 validez 450, 451
in vitro 344, 423, 430-432
in vivo 344, 431
 leucocitótica o de Bryan 452
 serológica 154, 423, 432
 tardía 414, 415
 prurigo 204, 216
 actínico 216
 diatésico de Besnier 204
 prurito 85, 87, 108, 193, 205, 226, 235, 241, 312, 462, 466, 484, 485
 pseudoefedrina 465
 psoriasis 209, 216
 pulga 116
 pulmón
 del carpintero 170
 del cuidador de aves 170, 171, 174
 del cultivador de setas 170
 del granjero 170, 171, 174
 pulpitis digital crónica 206
 pulso reaginico 449, 454, 455
Pyroglyphoidae 97, 98
Ptychosporum orbiculare 207

■ Q

queilitis descamativa 206
 queratoconjuntivitis 206
 atópica 129, 130, 486
 seca 130
 vernal 129, 130, 486
 queratocono 206
 queratosis 206-208
 pilar 206, 207
 quetiapina 419
 quimioterapia 176, 178, 302, 346, 347
 quimioterápico 347
 quinoa 266, 268
 quinolona 218, 304, 310, 313, 467
 quirófano 335, 336, 338, 340
 quitinasas 259

■ R

radiación
 electromagnética 213
 infrarroja 213, 214
 ionizante 213
 ultravioleta (UV) 213-216
 UVA 214, 215, 218
 UVB 214, 215
 UVC 214
 radiografía 174, 175, 178, 179, 329
 ranitidina 419, 447, 467
 RAST (*Radio Allergo Sorbent Test*) 109, 154
 ratón 116-119, 121-123, 518, 519
 raza hipoalergénica 122
 reacción
 adversa 302, 454
 a medicamentos 301, 311, 442
 alérgica 184, 185, 234, 237, 247, 267, 294, 295, 303, 311, 316, 450, 451, 455
 aguda 461, 463
 a medicamentos 302
 de tipo inmediato 302
 de tipo tardío 302
 anafiláctica 503
 de hipersensibilidad 108, 170, 176, 177, 233, 503
 farmacológica 170
 inducida por AINE 321
 inmediatas 233, 311
 no inmediatas 311
 tardía 137, 150, 153, 305
 ampollosa 311
 anafiláctica 236, 239, 295, 321, 322, 324-326, 454
 cutánea 303, 311, 321, 322, 325
 de hipersensibilidad (v. t. hipersensibilidad) 49, 51, 59, 60, 114, 119, 176, 213, 216, 217, 266, 302, 311, 414, 503
 de tipo II 60
 de tipo III 60
 de tipo IV 60
 retardada 321
 específica de órgano 311
 fotoalérgica 213, 217-219
 inmediata 232, 305, 306, 425, 429, 430
 nasocular 321, 325
 por exposición inadvertida 297
 respiratoria 321, 325
 sistémica 304, 311, 420
 tardía 306, 425, 428-430, 443, 444, 448
 reactividad
 cruzada 119, 195, 201, 219, 226, 232, 251, 257, 267, 269, 272, 289, 306, 330, 338, 340, 341, 343-346, 417, 427
 cutánea 443, 445
 múltiple 323, 325
 selectiva 326
 reagina 86, 455
 recuento
 de esporas 105
 de pólenes 91, 92

- reflujo gastroesofágico 239
 regla de los tercios 385, 388
 relajantes musculares 304, 335, 336, 337, 338, 340, 341, 344
 remifentanilo 336, 337
 rendimiento
 escolar 463, 468
 laboral 461, 463
 resina epoxi 198, 329
 reslizumab 142
Rhizopus 106
 Richet, Charles Robert 27-29
 rinitis 203, 204, 225, 235, 302, 413, 418, 427, 430, 433, 434, 440, 444
 alérgica 127-134, 465, 484, 485, 499, 500, 501, 503, 512, 515-517, 522
 estacional 30, 204, 515
 polínica 91
 gustatoria 129
 hormonal 129
 idiopática 129
 inducida por alimentos 128, 129
 inducida por factores irritantes 129
 infecciosa 128
 intermitente 130
 laboral 131, 132
 medicamentosa 129, 500
 no alérgica eosinofílica 128
 persistente 130, 131, 484, 485
 rinoconjuntivitis 85, 86, 88, 89, 103, 107-110, 113, 127, 128, 130-134, 166, 170, 203, 284, 288, 289, 323, 362, 363, 463, 465
 alérgica 127, 128, 131-133, 463, 465
 rinomanometría 110
 rinometría acústica 110, 433, 440
 rinorrea 354, 484
 rinosinusitis crónica 326
 con poliposis nasal 322, 323
 risperidona 419
 rocuronio 336, 337, 338
 roedor 114-119, 122, 123
 roncha (v. t. habón) 141, 415, 311, 464-466
 rosácea 216
Rosaceae 259, 260
 rupatadina 419, 464, 468
- S**
- salbutamol 241, 399, 400, 473-475
 sales de platino 149, 347
 salmeterol 400, 473, 475
 salmón 278
Salsola 89, 166
 sandía 257
 saprofito 104, 107
 sarcoidosis 176
- sarna 208
 SARS-CoV-2 140, 160
 sashimi 284
 SCORAD (*SCORing Atopic Dermatitis*) 208
 secreción nasal (v. t. rinorrea) 128, 177
 semillas 226, 271
 senos paranasales 131, 177-179, 322, 485
 sensibilización 85, 92, 95-97, 99, 100, 109-111, 118, 119, 124, 140, 141, 151-154, 204, 209, 217, 218, 224, 233, 234, 247, 255, 270, 332, 334, 414, 417, 420, 421, 423, 428, 431
 subclínica 234, 236, 417
 sensibilizante 151, 154, 194, 217, 218
 sequedad cutánea 120, 206, 209
 seroalbúmina
 bovina 233
 (Gal d 5) 115
 serotonina 467
 sésamo 225
 seta 104
 sevoflurano 337
 shock anafiláctico (v. t. anafilaxia, choque anafiláctico) 263
 sibilancia 99, 135, 136, 153, 322
 SIDA 176, 347, 467
 signo de Darier 376
 silicona 360, 364
 simbióticos 297
 simple ciego 237, 248, 443
 síndrome
 ácaros-marisco 281
 alfa-gal 290
 ASA-tríada 320
 ave-huevo 114, 249-251, 288
 de alergia oral 225, 256, 257, 260, 273, 289
 de Bloom 216
 de Churg-Strauss 483, 484
 de Cockayne 216
 de dermatitis/eccema atópico no alérgico 204
 de disfunción reactiva de las vías respiratorias (RADS) 148, 151
 de fatiga crónica 449, 454
 de Heiner 239
 de hipersensibilidad por anticonvulsivantes 331
 de hipersensibilidad sistémica por fármacos con eosinofilia (DRESS) 302, 303, 312
 del edificio enfermo 105, 164
 del intestino irritable 418, 451
 de reactividad cruzada 224, 225
 de Rothmund-Thomson 216
 de Stevens-Johnson 302, 303, 331
 gato-cerdo 289
 látex-frutas 259, 359, 361-363, 365
 LTP 259, 261
 pescado-pollo 288
 polen de abedul-frutas 259
 polen-fruta 257
 sinusitis 144, 171, 466, 484, 485, 487
 aguda 323

sistema
 del complemento 56
 inmunitario 49-52, 54, 56, 57, 59, 60, 204, 207
 nervioso 269
 nervioso central 462, 468
 principal de histocompatibilidad 152
 Sociedad Española de Alergología e Inmunología Clínica (SEAC) 92, 170, 296, 315
 soja 149, 171, 210, 225, 268
 somnolencia 132, 463, 467-469, 501, 508
 sorgo 266, 268
Staphylococcus aureus 207, 280
 succinilcolina 336-338
 suero 103, 108, 109, 117, 120, 169, 171, 177, 179, 329, 424-426, 485, 492
 antiveneno 290, 291
 de la leche 232
 de origen equino o bovino 291
 fisiológico 416
 salino 414
 hipertónico 399
 sugammadex 336, 337
 sulfamida 304, 310, 313 347
 sulfato
 de cobre 201
 de zinc 201
 sulfito 141, 328
 superantígeno 207
surimi 282
sushi 284
 sustancia
 de bajo peso molecular 418
 irritante 140, 148, 151
 psicoactiva 435
 vasoactiva 414

T

tabaco 129, 136, 141, 143, 151, 157, 158, 162, 163, 171, 173
 tabaquismo 40, 90, 151
 tacrolimus 203, 210
 tartrazina 328
 taumatinas (PR-5) 259
 taxano 333, 347
 tensión arterial 336, 337, 443, 448, 481, 500
 teofilina 419
 teoría de la higiene (v. t. hipótesis de la higiene) 76, 85, 86, 90, 103, 158-160, 204
 terapia (v. t. tratamiento)
 biológica 323
 combinada 471, 474-477
 terbutalina 241
 termolábil 288, 289
 test
 de activación de basófilos (TAB) 305, 316, 324, 424, 429-432
 de exposición oral 324

de liberación de histamina (TLH) 424, 429, 432
 del parche 315
 de transformación linfoblástica (TTL) 305, 316, 424, 429, 430
 tétanos 347
 tetracaina 340
 tetraciclinas 304
 tiabendazol 285
 tinte capilar 140, 193, 195
 tiomersal 328
 tiopental 336, 337
 titanio 196
 tolerancia 51, 57, 59, 64, 121, 123, 124, 132, 134, 144, 223, 234, 237-239, 242, 247, 249, 274, 282, 296, 297, 332, 345-347, 425, 431, 442, 443, 445-447, 474, 476
 a AINE alternativo 324
 espontánea 445, 446
 inmunológica 224
 tomate 257
 tos 85-87, 99, 108, 114, 115, 124, 135, 136, 143, 153, 169, 172-174, 177, 330, 527, 528
 toxicodermia 302, 303, 305, 306, 311, 312, 321, 346
 tragacanto E-413 271
 transcriptómica 75, 80
 trasplante
 de hígado 312
 pulmonar 175
 tratamiento
 biológico 187, 188
 con inmunoterapia 521-524, 526, 527
 con vacunas 102, 114, 121, 123, 521-528
 de rescate 227, 228
 etiológico 110, 513
 farmacológico 110, 120, 132, 133, 175, 484, 499-501, 503, 505-508
 parasitación gástrica 284
 sintomático 218, 432, 461, 462, 464
 trazas 256, 273, 294
Trichophyton rubrum 207
 trifenilamina 419
 trigo 171, 260, 266, 268, 394
 sarraceno 266, 268
 triptasa 53, 57, 354, 414, 424-426
 trofoalérgeno 66
 tropomiosina 42, 280
 tuberculosis 176, 306, 347
 tuberculostático 347
Tyrophagus putrescentiae 97, 98

U

ulceración 416
 umbral
 de reactividad 251
 de respuesta 242
 de tolerancia 242, 250, 294, 296

ungüento 197, 201, 210
 unidad de inmunoterapia 526
 Unión Europea 43, 44
urtica 183
 urticaria 225, 226, 235, 241, 246, 256, 266, 273, 280, 281, 284, 289, 290, 295, 303, 311, 312, 322, 323, 325, 328, 329, 332-334, 362, 363, 365, 405, 413, 418
 acuagénica 189
 aguda 183, 184, 185, 463, 465, 485
 colinérgica 188
 crónica 183-187, 189, 322, 323, 325, 385, 387, 389, 418, 465, 485
 espontánea 185, 187, 189
 física 485
 inducible 187, 189
 inducida por ejercicio 394
 por calor 187, 189
 por frío 187-189
 por presión 188, 189, 485
 por presión retardada 188, 189
 por vibración 187
 solar 189, 213, 216, 219
 vasculitis 183, 184, 189
 uva 257, 260
 úvula 184, 354, 378

■ V

vacuna 304
 alergénica 127, 131, 133, 134, 387, 525
 antialérgica 131, 364, 414, 503, 506, 513, 524, 527
 antihepatitis A 253
 antirrábica 253
 de látex 523
 de pólenes 523, 527
 de veneno 522, 523, 526
 fiebre amarilla 253
 hiposensibilizante 102
 para el tratamiento de la alergia alimentaria 297
 subcutánea 271, 524, 525
 sublingual 271, 521, 524-526
 triple vírica 252
 vírica cultivada en embrión de pollo 252
 vacunación 91, 521, 523, 527, 528
 antigripal 252
 valor
 biológico 450
 predictivo negativo 450
 predictivo positivo 450
 pronóstico 448
 vasculitis 183, 184, 189, 304, 329, 483
 leucocitoclástica 189, 329
 vaselina 199
 vasoconstrictor 340, 500
 vecuronio 337

veneno 61, 67
 de himenópteros (abejas y avispas) 430, 431
 de insecto 367, 370, 372, 521-524, 526

vesícula 193, 416
Vespa 368, 369, 371, 372
 véspido 67, 368, 369, 372
Vespula 368, 369, 370, 372
 vía
 de sensibilización 257
 digestiva 257
 inhalatoria 443, 489, 491
 intraepidérmica 305
 intramuscular 443, 446
 intravenosa 443, 446
 oral 324
 respiratoria 257, 433, 434, 438, 439, 440
 única 130
 subcutánea 443, 446
 sublingual 297
 transdérmica 257
 vinilo 197, 360, 406
 virus 95, 96, 99, 159, 481
 de Epstein-Barr 159
 de la hepatitis A 280
 entérico 280
 respiratorio sincitial 159
 vitamina 332
 B1 332
 B12 332
 D 143, 157, 162, 214, 332, 390, 391
 K 332
 volumen expiratorio máximo en el primer segundo (FEV1) 434, 436, 437
 vómito 311, 463, 467, 469, 483, 499, 500, 506-508, 517, 520
 del embarazo 469
 von Pirquet, Clemens Peter Freiherr 27, 29

■ X

xerosis cutánea (v. t. sequedad cutánea) 206

■ Y

yema de huevo 245, 247-249, 251-253, 288
 yoduro potásico 282

■ Z

zafirlukast 419
 zanahoria 257
 zinc 328, 329
Zygomycota 104

Créditos fotográficos y de ilustraciones

Imágenes de cubierta:

- © Shutterstock/Brian A Jackson (1)
- © Shutterstock/New Africa (2)
- © Shutterstock/gowithstoc (3)
- © D. Javier Rubia (4)
- © Shutterstock/Aleksandr Grechanyuk (5)

© Alergológica 2015: pp. 22, 313

© Dr. Gonzalo Bernaola: p. 305

© Comité de Himenópteros SEAIC: pp. 368 *supra*, 372

© Dr. Salvador Fernández Meléndez: pp. 368 *infra*, 370

© Fundamentium: pp. 58, 186, 200, 504

© Ictiotorum: pp. 277, 278, 279

© Instituto de Estudios del Huevo: p. 244

© Laboratorio Philips: p. 408

© Laboratorios Leti: pp. 96, 98, 101

© D. Javier Rubia: pp. 369, 371

© Dr. Joaquín Sastre Domínguez: pp. 29, 34

© SEAIC: p. 398

© SEPAR: pp. 476, 484

© Shutterstock/Strela Studio (p. 20); ShutterDivision (p. 21); PhotoSunnyDays (p. 23); Inspiring (p. 24); NATNN (p. 25); Elegant Solution (p. 25); Everet Collection (p. 33); Elizaveta Galitckaia (p. 42); Designua (p. 50); Katerina Kon (p. 51); stockshoppe (p. 52, fig. 3 a); VectorMine (p. 52, fig. 3 b, c y d); José Luis Calvo (p. 53 fig. 4); Blossom Tomorrow (p. 53 fig. 5; p. 54 fig. 6); Jarun Ontakrai (p. 54 fig. 7); Blossom Tomorrow (p. 56 fig. 8); Schira (p. 56 fig. 9); Katerina Kon (p. 57); Blamb (p. 59); Elisa Manzati (p. 65 fig. 2 a); Lina Ptashka (p. 65 fig. 2 b); Adul10 (p. 65 fig. 2 c); ggw (p. 65 fig. 2 d); Marina Demkina (p. 65 fig. 2 e); SciePro (p. 65 fig. 2 f); TB studio (p. 65 fig. 2 g); VP Photo Studio (p. 65 fig. 2

h); Africa Studio (p. 65 fig. 2 i); Vyaseleva Elena (p. 65 fig. 2 j); Brian A Jackson (p. 65 fig. 2 k); Alexander Raths (p. 65 fig. 2 l); gritsalak karalak (p. 68); Dmytro Zinkevych (p. 72); Zvitaliy (p. 73 fig 2); Rawpixel.com (p. 76); darksoul72 (p. 78); Fedotova Olga (p. 87); Cartographic view (p. 88 *supra*); Nitr (p. 88 *infra* izda.); Brzostowska (p. 88 *infra* dcha.); Sklep Spozywczy (p. 100); Gorodenkoff (p. 114); Kasefoto (p. 120); Happy monkey (p. 122); wavebreakmedia (p. 128); Purple clouds (p. 132); fongbeerredhot (p. 141); OnlyZoia (p. 143); Numstocker (p. 144); solar22 (p. 150); Zahovaev K (p. 153); Kaspars Grinvalds (p. 159); Delmas Lehman (p. 160); kosam (p. 161); Chanon Massayakong (p. 163); taurusphoto (p. 164); Ody_Stocker (p. 165); RUKSUTAKARN studio (p. 166); TORWAISTUDIO (p. 170); Olena Yakobchuk (p. 174 a); Song_about_summer (p. 174 b); Koldunova Anna (p. 174 c); UDSimage (p. 176); Anthony Ricci (p. 178); Aleksandr Grechanyuk (p. 209 a); S_Photo (p. 209 b); Ekaterina Kondratova (p. 209 c); Shidlovski (p. 210); yanikap (p. 215); LeManna (p. 216); Fineart1 (p. 217); FotoHelin (p. 218); Tik.tak (p. 219); Image Point Fr (p. 225); Albina Gavrilovic (p. 226); antoniadiaz (p. 227); Christos Georghiou (p. 228); PUWADON SANG (p. 233); GraphicsRF.com (p. 234 a); Julia-art (p. 234 a); Pikovit (p. 234 b); wavebreakmedia (p. 236); Shaiith (p. 246); Iakov Filimonov (p. 256); Syda Productions (p. 262 a); Olena Yakobchuk (p. 262 c); rbkomar (p. 262 d); Christian Draghici (p. 267); baibaz (p. 268); iravgustin (p. 272); Photoroalty (p. 273); aabeele (p. 280); Gonzalo Jara (p. 282); OrigazDesign (p. 283 a); Tasal (p. 283 b); margouillat photo (p. 288); MilkaRe Production (p. 289 *supra*); Africa Studio & Dimitriy_Kul (p. 289 *infra*); Felipe Morante (p. 294); Amarita (p. 296); H_Ko (p. 316); Roman Zaiets (p. 329); haryigit (p. 332); UfaBizPhoto (p. 336); faustasyan (p. 341); gorillaimages (p. 345); cozyta (p. 346); FOTOGIRIN (p. 347); Alila Medical Media (p. 352); Designua (p. 354); Pheelings media (p. 355); Andrey Popov (p. 356); Yatra (p. 360); Ann Ismagilova (p. 361); Evgeniy Kalinovskiy (p. 362); 9dream studio (p. 364); casanisa (p. 365); Anthony Ricci (p. 376); stscheb (p. 379 a, b, c, d, g, h e i); alfaruki-design (p. 379 e); iverctor (p. 379 f); Julia Pankin (p. 379 i); Igdeeva Alena (p. 381); Nicoleta Ionescu (p. 388); Speed-Kingz (p. 389); Natalia Deriabina (p. 391); narikan (p. 394); Savicic (p. 404); wavebreakmedia (p. 406); Halfpoint (p. 410); Anna Violet (p. 415 fig. 1); Alona Siniehina (p. 415 fig. 2); Neeila (p. 416); wavebreakmedia (p. 417); Macrovector

(p. 421); Gorodenkoff (p. 442); Regan Baroni (p. 445 izda.); Africa Studio (p. 445 dcha.); Chaleewut (p. 447); Chok-sawatdikorn (p. 450 izda.); edwardolive (p. 453); Peter Hermes Furian (p. 455); fizkes (p. 456); Alila Medical Media (p. 472); wavebreakmedia (p. 475); red rose (p. 480 a); diluck (p. 480 b); DruZhi Art (p. 480 c); indra-east (p. 480 d); Golden Sikorka (p. 480 e); SMAK_Photo (p. 481); Syda Productions (p. 485); bubutu (p. 487); Rob Hainer (p. 493); DIVA.photo (p. 496); Andrey_Popov (p. 500); Designua (p. 502); Maryna Olyak (p. 506); artapartment (p. 508); marilyn barbone (p. 514); polya_olya (p. 516); Maria Sbytova (p. 523); SciePro (p. 524 a); Tomasz Klejdysz (p. 524 b); sruilk (p. 524 c); AlessandraRC (p. 524 d); Hem Stock (p. 524 e); 22Images Studio (p. 524 f); KanphotoSS (p. 524 g); Dora Zett (p. 524 h); ANURAK PONGPATIMET (p. 524 i); dezy (p. 524 j); Aleksandr Rybalko (p. 524 k); Wagner Campelo (p. 524 l); Zadorozhna Natalia (p. 524 m); frank60 (p. 525 fig. 2); GagliardiPhotography (p. 526).

© soyexpertoenalergia.es: p. 490.

© Wellcome Collection: pp. 28, 31.

© Wikimedia Commons: pp. 36, 37, 252; Wikimedia commons/ James Heilman: p. 330.

Agradecemos también la amable cesión de fotografías e imágenes para esta obra al Dr. Ignacio Jáuregui: (pp. 241, 281, 285, 306, 312 fig. 2, 321, 322), a la Dra. Pilar Tornero (p. 331), así como a los propios autores de los capítulos, cuyas imágenes se detallan a continuación: 43, 52, 59, 67, 68, 73, 80, 89, 92, 106, 107, 116, 129, 131, 133, 136, 150, 184, 188, 190, 191, 194, 197, 198, 199, 201, 205, 206, 207, 228, 229, 234, 235, 237, 257, 258, 259, 260, 261, 262, 283, 295, 297, 303, 307, 312 fig. 1, 315, 326, 328, 333, 338, 352, 354, 379, 400, 424, 425, 427, 429, 430, 434, 436, 437, 438, 439, 444, 465, 466, 467, 472, 480, 492, 495, 502, 517, 525 fig. 1.

Índice de anexos multimedia

1 ¿Qué es la alergia? Importancia de las enfermedades alérgicas

- Asociaciones de pacientes de ámbito nacional relacionadas con enfermedades alérgicas que permanecen activas en la actualidad [Fuente: Dr. Carlos Colás Sanz, Dr. José Luis Cubero Saldaña, Dr. Tomás Chivato Pérez]
- Asociaciones de pacientes de ámbito regional relacionadas con enfermedades alérgicas que permanecen activas en la actualidad [Fuente: Dr. Carlos Colás Sanz, Dr. José Luis Cubero Saldaña, Dr. Tomás Chivato Pérez]

2 La historia del desarrollo de los conocimientos en Alergología. Malaria, coronavirus y alergia. Alérgicos ilustres

- SEAIC: 70 años de historia y 40 de especialidad [Fuente: Sociedad Española de Alergología e Inmunología Clínica (SEAIC)]

4 Mecanismos de las reacciones alérgicas

- Proceso de sensibilización y de reacción alérgica a nivel celular [Fuente: Dr. José Manuel Zubeldia Ortúño]

7 La alergia por polenes: ¿qué son y cómo evitarlos?

- 11 Polenes más importantes a nivel mundial [Fuente: Dr. Ángel Moral de Gregorio, Dr. Carlos Serent y Laboratorio de Microscopía de la Unidad de Investigación de la Fundación del Hospital Nacional de Parapléjicos]
- Mapa interactivo con los niveles ambientales de polenes en España [Fuente: SEAIC]

12 ¿Qué es el asma?

- Enlaces de interés con información sobre asma [Fuente: Dr. Joaquín Sastre Domínguez]

14 Vivir con asma: la influencia del entorno

- Uso de inhalador con cámara espaciadora [Fuente: SEAIC]
- Uso de inhaladores presurizados (sin cámara espaciadora) [Fuente: SEAIC]
- Utilización del inhalador Respimat® [Fuente: SEAIC]
- Utilización del inhalador Accuhaler® [Fuente: SEAIC]
- Utilización del inhalador Easyhaler® [Fuente: SEAIC]

- Utilización del inhalador Ellipta® [Fuente: SEAIC]
- Utilización del inhalador Genuair® [Fuente: SEAIC]
- Utilización del inhalador Nethaler® [Fuente: SEAIC]
- Utilización del inhalador Novolizer® [Fuente: SEAIC]
- Utilización del inhalador Turbuhaler® [Fuente: SEAIC]
- Utilización del inhalador Twisthaler® [Fuente: SEAIC]
- Utilización del inhalador Spiromax® [Fuente: SEAIC]
- Recomendaciones para la administración de pulverizadores nasales [Fuente: SEAIC]
- Utilización del medidor de flujo expiratorio (peak-flow) [Fuente: SEAIC]
- Guía española para el manejo del asma (GEMA 5.0) [Fuente: SEAIC]
- Cómo atender una crisis de asma en el colegio [Fuente: SEAIC]
- Utilización del autoinyector de adrenalina [Fuente: SEAIC]
- Cómo aplicar adrenalina autoinyectable a un menor [Fuente: SEAIC]

16 La urticaria y el angioedema

- Fisiopatología de la urticaria aguda [Fuente: Dra. Marta Ferrer Puga]

17 El ecema

- Dermatitis de contacto por localización [Fuente: Dr. José Luis García Abujeta]

18 La dermatitis atópica

- Guía de cuidados básicos y tratamientos tópicos de la dermatitis atópica [Fuente: SEAIC]
- Asociaciones de pacientes [Fuente: SEAIC]

19 La alergia al sol

- Listado de medicamentos fotosensibilizantes [Fuente: Sociedad Española de Farmacéuticos de Atención Primaria (SEFAP)]
- ¿Cómo puedo tomar el sol de forma segura? Consejos de la AEMPS sobre protección solar [Fuente: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS)]

20 La alergia a los alimentos. ¿Cómo convivir con ella?

- ⌚ Normativa vigente sobre etiquetado [Fuente: Agencia Española de Seguridad Alimentaria]
- ▷ Utilización del autoinyector de adrenalina [Fuente: SEAIC]
- ▷ Cómo aplicar adrenalina autoinyectable a un menor [Fuente: SEAIC]
- ⌚ Asociaciones de pacientes [Fuente: SEAIC]

21 La alergia a la leche

- ⌚ Asociaciones de pacientes [Fuente: SEAIC]

22 La alergia al huevo

- ⌚ Asociaciones de pacientes [Fuente: SEAIC]

23 La alergia a frutas y verduras

- ⌚ Asociaciones de pacientes [Fuente: SEAIC]

24 La alergia a cereales, legumbres y frutos secos

- ⌚ Asociaciones de pacientes [Fuente: SEAIC]

27 Tratamiento actual de la alergia a los alimentos

- ⌚ Asociaciones de pacientes [Fuente: SEAIC]
- 📄 Declaración pública sobre alergia a alimentos y anafilaxia [Fuente: SEAIC]
- 📄 Protocolo de actuación en niños que sufren una reacción alérgica en la escuela [Fuente: SEAIC]

34 La anafilaxia y el choque anafiláctico

- 📄 Guía de anafilaxia para pacientes [Fuente: SEAIC]

36 La alergia a las abejas, a las avispas y a otros insectos

- ⌚ Alergia al veneno de abejas y avispas (himenópteros) [Fuente: SEAIC]

38 La alergia y el embarazo

- 📄 Clasificación de la seguridad de los medicamentos durante el embarazo [Fuente: Dr. Pedro Ojeda Fernández, Dra. Isabel Ojeda Fernández]
- 📄 Seguridad de los distintos grupos farmacológicos empleados para tratar las enfermedades alérgicas [Fuente: Dr. Pedro Ojeda Fernández, Dra. Isabel Ojeda Fernández]

40 La alergia y la escuela

- 📄 Declaración europea sobre alergia a alimentos y la anafilaxia [Fuente: SEAIC]
- 📄 Protocolo de actuación en niños que sufren una reacción alérgica en la escuela [Fuente: Asociación Española de Personas con Alergia a Alimentos y Látex (AEPNA)]
- ▷ Cómo atender una crisis de asma en el colegio [Fuente: SEAIC]
- ▷ Utilización del autoinyector de adrenalina [Fuente: SEAIC]
- ▷ Cómo aplicar adrenalina autoinyectable a un menor [Fuente: SEAIC]
- 📄 Protocolo de asma en la escuela [Fuente: SEAIC]

41 Pruebas cutáneas

- ▷ Realización de un prick-test [Fuente: Dra. Gabriela Zambrano]

43 Los estudios de las vías respiratorias

- ▷ Realización de una espirometría [Fuente: Dr. José M.ª Olaguibel]

47 Los broncodilatadores

- ⌚ Guía española para el manejo del asma (GEMA 5.0) [Fuente: SEAIC]
- ▷ Uso de inhalador con cámara espaciadora [Fuente: SEAIC]
- ▷ Uso de inhaladores presurizados (sin cámara espaciadora) [Fuente: SEAIC]
- ▷ Utilización del inhalador Respimat® [Fuente: SEAIC]
- ▷ Utilización del inhalador Accuhaler® [Fuente: SEAIC]
- ▷ Utilización del inhalador Easyhaler® [Fuente: SEAIC]
- ▷ Utilización del inhalador Ellipta® [Fuente: SEAIC]
- ▷ Utilización del inhalador Genuair® [Fuente: SEAIC]
- ▷ Utilización del inhalador Nextrhaler® [Fuente: SEAIC]
- ▷ Utilización del inhalador Novolizer® [Fuente: SEAIC]
- ▷ Utilización del inhalador Turbuhaler® [Fuente: SEAIC]
- ▷ Utilización del inhalador Twisthaler® [Fuente: SEAIC]
- ▷ Utilización del inhalador Spiromax® [Fuente: SEAIC]
- ▷ Recomendaciones para la administración de pulverizadores nasales [Fuente: SEAIC]

49 Educación del paciente en el manejo de los dispositivos de inhalación

- ⌚ Guía española para el manejo del asma (GEMA 5.0) [Fuente: SEAIC]
- ▷ Uso de inhalador con cámara espaciadora [Fuente: SEAIC]
- ▷ Uso de inhaladores presurizados (sin cámara espaciadora) [Fuente: SEAIC]
- ▷ Utilización del inhalador Respimat® [Fuente: SEAIC]
- ▷ Utilización del inhalador Accuhaler® [Fuente: SEAIC]
- ▷ Utilización del inhalador Easyhaler® [Fuente: SEAIC]
- ▷ Utilización del inhalador Ellipta® [Fuente: SEAIC]
- ▷ Utilización del inhalador Genuair® [Fuente: SEAIC]
- ▷ Utilización del inhalador Nextrhaler® [Fuente: SEAIC]
- ▷ Utilización del inhalador Novolizer® [Fuente: SEAIC]
- ▷ Utilización del inhalador Turbuhaler® [Fuente: SEAIC]
- ▷ Utilización del inhalador Twisthaler® [Fuente: SEAIC]
- ▷ Utilización del inhalador Spiromax® [Fuente: SEAIC]
- ▷ Recomendaciones para la administración de pulverizadores nasales [Fuente: SEAIC]

50 Otros medicamentos para el tratamiento de las enfermedades alérgicas

- ⌚ Cómo se producen los anticuerpos monoclonales [Fuente: Dr. Víctor Matheu Delgado, Dra. Yvelise Barrios del Pino, Dra. Inmaculada Sánchez Machín]

51 Medicina complementaria y alternativa en Alergología

-  Real Decreto 2208/1994 sobre la comercialización de los medicamentos homeopáticos [Fuente: Agencia Estatal Boletín Oficial del Estado]
-  Real Decreto legislativo 1/2015 sobre garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios [Fuente: Agencia Estatal Boletín Oficial del Estado]
-  Real Decreto 1090/2015 sobre los ensayos clínicos con medicamentos, los Comités de Ética de la Investigación con medicamentos y el Registro Español de Estudios Clínicos [Fuente: Agencia Estatal Boletín Oficial del Estado]
-  Resolución de la Agencia Española del Medicamento de 2018 sobre los medicamentos homeopáticos permitidos para el uso humano (BOE núm. 262) [Fuente: Agencia Estatal Boletín Oficial del Estado]

 Resolución de la Agencia Española del Medicamento de 2018 sobre los medicamentos homeopáticos que no deben ser usados o están retirados y aquellos medicamentos homeopáticos permitidos para el uso humano [Fuente: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS)]

52 Vacunas para el tratamiento de las enfermedades alérgicas

-  Cartilla de inmunoterapia sublingual [Fuente: SEAIC]
-  Cartilla de seguimiento de inmunoterapia subcutánea [Fuente: SEAIC]



La versión digital de esta obra ofrece material añadido: videorresúmenes de los capítulos por sus autores o infografías, entre otros. Acceso gratuito en www.fbbva.es/alergia

Las enfermedades alérgicas son consideradas ya la *epidemia no infecciosa* del siglo XXI. La rinoconjuntivitis, el asma, la urticaria, las dermatitis atópica y alérgica de contacto, la alergia alimentaria, a los fármacos o la anafilaxia afectan a la calidad de vida de personas de todas las edades y conllevan altos costes sanitarios en los países desarrollados. Se percibe además un aumento constante en su prevalencia, un fenómeno asociado a la crisis climática global, entre otros factores.

Este creciente impacto de la alergia en la calidad de vida de la población ha llevado a la Fundación BBVA y la Sociedad Española de Alergología e Inmunología Clínica (SEAIC) a colaborar de nuevo para actualizar, en fondo y forma, *El libro de las enfermedades alérgicas*, una publicación que vio la luz por primera vez hace una década y se ha consolidado como una de las obras divulgativas de referencia en español en este campo.

La segunda edición de esta obra, con nuevo conocimiento de gran rigor científico aportado por 93 reconocidos expertos, está pensada para llegar al público general con un lenguaje atractivo, manteniendo el formato de pregunta-respuesta.

Además de todo este conocimiento actualizado y ampliado, la versión digital de *El libro de las enfermedades alérgicas* (www.fbbva.es/alergia) recoge las exposiciones claras y directas de los autores a través de los videorresúmenes y audios que acompañan cada capítulo. Ofrece también gran número de vídeos de carácter práctico, en los que poder ver desde cómo se utilizan los distintos tipos de dispositivos para afrontar una crisis asmática hasta en qué consiste una espirometría o un *prick-test*. Esta versión está diseñada para poderse consultar de una forma ágil desde cualquier tipo de dispositivo electrónico.

Esta nueva edición de *El libro de las enfermedades alérgicas* fortalece, por tanto, su doble naturaleza impresa y digital, poniendo al alcance de la comunidad hispanoparlante global abundantes contenidos audiovisuales. Contenido fácil de encontrar, de entender e incluso de compartir digitalmente. Información de alta calidad al alcance de todos.



Acceso a la versión
digital de la obra



ISBN 978-84-92937-83-7



9788492937837

www.fbbva.es