

GUÍA DE BUENA PRÁCTICA CLÍNICA

## Guías de buenas prácticas clínicas de consulta rápida y actualizada. Manejo y prevención de las enfermedades alérgicas

Marisela Luisa Pérez Pacaréu<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Hospital General Universitario Dr. Gustavo Aldereguía Lima, Cienfuegos, Cuba

### Cómo citar este artículo:

Pérez-Pacaréu M. Guías de buenas prácticas clínicas de consulta rápida y actualizada. Manejo y prevención de las enfermedades alérgicas. **Medisur** [revista en Internet]. 2018 [citado 2026 Mar 12]; 16(6):[aprox. 145 p.]. Disponible en: <https://medisur.sld.cu/index.php/medisur/article/view/3944>

---

### Resumen

Contiene una actualización sobre las prácticas clínicas en alergología.

**Palabras clave:** Alergias, Manual, Guías

---

**Aprobado:** 2018-10-30 09:11:06

**Correspondencia:** Marisela Luisa Pérez Pacaréu. Hospital General Universitario Dr. Gustavo Aldereguía Lima. Cienfuegos. [marisela.perez@gal.sld.cu](mailto:marisela.perez@gal.sld.cu)

## RELACIÓN DE AUTORES

### AUTOR PRINCIPAL:

Dra. Marisela L. Pérez Pacaréu.

-Investigador Auxiliar. Máster en ciencias en Longevidad Satisfactoria.

-Especialista de II Grado en Alergología. Profesora Auxiliar. Diplomada en Educación Médica Superior. Hospital General Universitario Dr. Gustavo Aldereguía Lima. Cienfuegos. CP: 55 100

Dirección electrónica: [marisela.perez@gal.sld.cu](mailto:marisela.perez@gal.sld.cu)

[mariselapp@jagua.cfg.sld.cu](mailto:mariselapp@jagua.cfg.sld.cu)

### COAUTORES:

Dr. Roberto Águila de la Coba.

Especialista de II Grado en Alergología.

Clínica Central Cira García (colaborador). C. Habana. CP: 10500.

Dirección electrónica: [rac@infomed.sld.cu](mailto:rac@infomed.sld.cu)

Dra. Nivia López Ramirez.

-Especialista de I Grado en Medicina General Integral. Especialista de I Grado en Alergología. Máster en Ciencias en Atención Integral al niño.

-Profesor Asistente.

-Policlínico Area V. Manuel Fajardo. Cienfuegos. CP: 55 100

Dirección electrónica: [nivialm@jagua.cfg.sld.cu](mailto:nivialm@jagua.cfg.sld.cu)

Dra. Grace Alicia de Lara García.

-Especialista de I Grado en Inmunología.

-Profesor Asistente.

-Hospital General Universitario Dr. Gustavo Aldereguía Lima. Cienfuegos. CP: 55 100

Dirección electrónica: [grace.lara@gal.sld.cu](mailto:grace.lara@gal.sld.cu)

Dr. Andrés Osquel Benitez Goitzolo. (†) (**EXPERTO**)

-Máster en Ciencias en Educación Médica Superior.

-Especialista de II Grado en Alergología.

-Profesor Auxiliar.

-Hospital Pediátrico Paquito González Cueto. Cienfuegos. CP: 55 100

Dra. Yanet Morejón del Rosario.

- Especialista de I Grado en Medicina General Integral. Especialista de I Grado en Alergología.

-Hospital General Universitario Dr. Gustavo Aldereguía Lima. Cienfuegos. CP: 55 100

Dr. Fernando Pérez Cuellar.

- Especialista de I Grado en Medicina General Integral. Especialista de I Grado en Alergología.

-Profesor Asistente.

-Policlínico Área III. Octavio de la Concepción de la Pedraja. Cienfuegos. CP: 55 100

Dra. Alina de la Caridad González Paredes.

- Especialista de I Grado en Medicina General Integral. Especialista de I Grado en Alergología.

-Hospital Universitario General Calixto García Íñiguez. La Habana. CP: 11200

Dra. Andrea Ortega Cabrera.

-Especialista de I Grado en Alergología.

-Policlínico Área II. Cecilio Ruiz de Zárata. Cienfuegos. CP: 55100

Dra. Daynelis Pardo Martínez.

-Especialista de I Grado en Inmunología.

-Profesor Asistente.

-Hospital General Universitario Dr. Gustavo Aldereguía Lima. Cienfuegos. CP: 55100

Dr. Alain Alonso Remedios.

- Especialista de I Grado en Medicina General Integral. Especialista de I Grado en Inmunología.

-Profesor Asistente.

-Hospital General Universitario Dr. Gustavo Aldereguía Lima. Cienfuegos. CP: 55 100

Dr. Yosvany Castillo Leyva.

-Especialista de I Grado en Inmunología.

-Profesor Asistente.

-Hospital Pediátrico Paquito González Cueto. Cienfuegos. CP: 55 100

Dr. Albert Vera Razumova.

-Especialista de I Grado en Inmunología.

-Profesor Asistente.

-Hospital General Universitario Dr. Gustavo Aldereguía Lima. Cienfuegos. CP: 55 100

Dra. Orisel Ramirez Oquendo.

-Especialista de I Grado en Medicina General Integral.

-Hospital General Universitario Dr. Gustavo Aldereguía Lima. Cienfuegos. CP: 55 100

Dirección electrónica: [enmanuel@cedai.com](mailto:enmanuel@cedai.com)

Dra. Yalily Rosell Méndez.

-Especialista de I Grado en Medicina General Integral.

-Hospital General Universitario Dr. Gustavo Aldereguía Lima. Cienfuegos. CP: 55 100

Dra. Lusdaimy Padilla Ferriol.

-Médico General.

-Hospital General Universitario Dr. Gustavo Aldereguía Lima. Cienfuegos. CP: 55 100

Dra. Danae Pérez Hernández

-Especialista de I Grado en Medicina General Integral.

-Cienfuegos.

#### **EXPERTOS:**

Dra. Mirta Alvarez Castelló.

-Especialista de II Grado en Alergología

-Profesor Auxiliar.

-Hospital General "Calixto García". J y Universidad, Vedado. C. Habana. CP: 11200

-Presidente de la Sociedad Cubana de Alergia, Asma e Inmunología Clínica (SCAAIC)

- Editora Alergología. <http://www.sld.cu/sitios/alergia>

-Editora Asma. <http://www.sld.cu/sitios/asma>

Dr. Raúl Lázaro Castro Almarales.

-Investigador Auxiliar. -Máster en Ciencias en Infectología.

-Especialista de II Grado en Medicina General Integral.

-Especialista de II Grado en Alergología.

-Profesor Auxiliar.

-Diplomado en Educación Médica Superior.

-Centro Nacional de Biopreparados. Mayabeque.  
CP: 32600

-Secretario de la Sociedad Cubana de Alergia,  
Asma e Inmunología Clínica (SCAAIC)

-Editor Inmunoterapia.  
<http://www.sld.cu/sitios/inmunoterapia>  
[inmunoterapia@infomed.sld.cu](mailto:inmunoterapia@infomed.sld.cu)

Dr C. Alexis Labrada Rosado.

-Investigador Titular. Doctor en Ciencias de la  
Salud.

-Máster en ciencias en Física Matemática.

-Centro Nacional de Biopreparados. BIOCEN.  
Mayabeque. CP: 11200

-Director de Investigaciones BIOCEN

[labrada@biocen.cu](mailto:labrada@biocen.cu)

Dra. Belkis López González.

-Máster en Ciencias en Urgencias Médicas.

-Especialista de I Grado en Medicina General  
Integral

-Especialista de I Grado en Alergología

-Hospital Universitario General "Calixto García  
Iñiguez". J y Universidad, Vedado. C. Habana. CP:  
11200

[blopez@infomed.sld.cu](mailto:blopez@infomed.sld.cu)

Dr. José S. Rodriguez Canosa.

-Especialista de II Grado en Alergología

-Profesor Auxiliar.

-Hospital General "Calixto García". J y  
Universidad, Vedado. C. Habana. CP: 11200

[jose.canosa@infomed.sld.cu](mailto:jose.canosa@infomed.sld.cu)

Dra. Mercedes María Ronquillo Díaz.

-Investigador Agregado. Máster en Ciencias en  
Salud Ocupacional.

-Esp 1er grado en Administración de Salud  
Pública.

- Especialista de II Grado en Alergología

-Profesor Auxiliar

[nafemer@infomed.sld.cu](mailto:nafemer@infomed.sld.cu)

Dra. Ada del Carmen Castillo Méndez.

-Investigador Agregado. Máster en Ciencias en  
Bioseguridad.

--Especialista de II Grado en Alergología.

-Diplomado en Homeopatía y Atención al Anciano

-Jefe Grupo Nacional Alergia

- Hospital Docente CQ. "Dr. Salvador Allende". C.  
Habana CP: 10500

[ada.mendez@infomed.sld.cu](mailto:ada.mendez@infomed.sld.cu)

Dr. Anisio Mariano León Lobeck.

-Máster en Ciencias en Medicina Tradicional y  
Acupuntura

-Especialista de II Grado en Alergología.

-Diplomado en Homeopatía y Terapia Floral

-Profesor Auxiliar

-Instituto de Medicina del Deporte. C. Habana CP:  
10500

Dra. Dania Emma Fabrè Ortiz.

-Investigador Auxiliar. Master en Ciencias en  
Epidemiología.

-Especialista de II Grado en Alergología.

-Profesor Auxiliar y Profesora Consultante de  
Pediatría

-Hospital Pediátrico "Juan Manuel Márquez". C.  
Habana CP: 10500

[fabre@infomed.sld.cu](mailto:fabre@infomed.sld.cu)

Dr. Luis Antonio Alfonso Fernández.

-Especialista de I Grado en Alergología

-Especialista de II Grado en Alergología

-Profesor Auxiliar y Profesor Consultante de  
Alergología.

-Hospital Hermanos Ameijeiras. C. Habana CP:  
10500

[lalfonso@infomed.sld.cu](mailto:lalfonso@infomed.sld.cu)

Dra. Ilonka Estruch Fajardo.

-Especialista de II Grado en Alergología

-Hospital Hermanos Ameijeiras. C. Habana CP:  
10500

[ilones@infomed.sld.cu](mailto:ilones@infomed.sld.cu)

Dr. Armando G. Ginard Cabanas.

-Especialista de II Grado en Alergología

-Hospital Hermanos Ameijeiras. C. Habana CP:  
10500

[ginard@infomed.sld.cu](mailto:ginard@infomed.sld.cu)

Dra. Iglermys Figueroa García.

-Especialista de II Grado en Alergología

-Hospital Hermanos Ameijeiras. C. Habana CP:  
10500

[iglermys@infomed.sld.cu](mailto:iglermys@infomed.sld.cu)

Dra. Magaly Olivares Elegia.

-Especialista de II Grado en Alergología

-Hospital Miguel Enríquez. C. Habana CP: 10500

[magalyolivera@infomed.sld.cu](mailto:magalyolivera@infomed.sld.cu)

Dra. Rosa María Naranjo Robalino.

-Máster en Ciencias en Infectología.

-Especialista de II Grado en Alergología

[rosanaranjo@infomed.sld.cu](mailto:rosanaranjo@infomed.sld.cu)

Dra. Gisela González Mederos.

-Especialista de I Grado en Alergología

-Hospital Julio Trigo López. Calzada de Calabazar.  
A. Naranjo. C. Habana CP: 10500

[giselagm@infomed.sld.cu](mailto:giselagm@infomed.sld.cu)

Dr. Álvaro Tomás González Marín.

-Máster en Ciencias en Atención Integral al Niño

-Especialista de II Grado en Alergología

-Profesor Auxiliar

-Diplomado en Inglés, Ética y Bioética y  
Administración en Salud I y II.

-Hospital Pediátrico Docente Provincial José Martí.  
Sancti Spíritus. CP: 60200

-Presidente Capítulo de Alergia Región Central.

[atomas@infomed.sld.cu](mailto:atomas@infomed.sld.cu)

Dr. Álvaro González Iglesias.

-Máster en Ciencias en Longevidad Satisfactoria

-Especialista de I Grado en Medicina General  
Integral

-Especialista de I Grado en Alergología.

-Profesor Auxiliar

[niurkamartinez@infomed.sld.cu](mailto:niurkamartinez@infomed.sld.cu)

-Policlínico Universitario José M. Puentes. Santi Spíritus. CP: 60200

[alvarogi@infomed.sld.cu](mailto:alvarogi@infomed.sld.cu)

Dra. Yusely Rodríguez Pulido.

-Especialista de I Grado en Medicina General Integral.

- Especialista de I Grado en Alergología.

-Profesor Asistente

-Policlínico Universitario Ramón Balboa. Guayos. Santi Spíritus. CP: 60200

[yuselypp@infomed.sld.cu](mailto:yuselypp@infomed.sld.cu)

Dra. Matilde Iraida Morera Franco.

-Máster en Ciencias en Atención Integral al niño.

- Especialista de I Grado en Medicina General Integral.

- Especialista de I Grado en Alergología.

-Profesor Asistente

-Policlínico Universitario Rudesindo A. García. Sancti Spíritus. CP: 60200

[rigobertogarcia@infomed.sld.cu](mailto:rigobertogarcia@infomed.sld.cu)

Dra. Niurka Martínez Díaz.

- Especialista de I Grado en Medicina General Integral.

- Especialista de I Grado en Alergología.

-Profesor Instructor

-Policlínico Universitario Faustino Pérez Hernández. Zaza del Medio. Taguasco. Santi Spíritus. CP: 60200

Dra. Lidia Mabel Pérez Reyes.

- Especialista de I Grado en Medicina General Integral.

- Especialista de I Grado en Alergología.

-Profesor Asistente

-Policlínico Universitario Camilo Cienfuegos. Yaguajay. Santi Spíritus. CP: 60200

[imperezr@infomed.sld.cu](mailto:imperezr@infomed.sld.cu)

Dra Adriana de la Caridad Albert Montero.

- Especialista de I Grado en Medicina General Integral.

- Especialista de I Grado en Alergología.

-Profesora Asistente.

-Policlínico Universitario Trinidad. Trinidad. Santi Spíritus. CP: 60200

[aalbertm@infomed.sld.cu](mailto:aalbertm@infomed.sld.cu)

Dra. Gipsi Eloina Montes de Oca Luque.

- Especialista de I Grado en Alergología.

-Policlínico Universitario Trinidad. Trinidad. Santi Spíritus. CP: 60200

Dr. Jorge Ramón Fernández García.

-Investigador Agregado.

--Especialista de II Grado en Alergología.

-Profesor Auxiliar.

-Universidad Médica de Villa Clara. Santa Clara. Villa Clara. CP 50200

[jorgerfg@infomed.sld.cu](mailto:jorgerfg@infomed.sld.cu)

Dra. Carmen Díaz Marín. (†)

-Especialista de I Grado en Alergología.

-Profesora Asistente.

-Policlínico "Chiqui Gómez". Santa Clara. Villaclara. CP: 55200

Dra. Sady Elena Gutiérrez Fernández.

-Especialista de I Grado en Medicina General Integral

-Especialista de I Grado en Alergología

-Policlínico Mario A. Pérez . Santa Clara. Villa Clara. CP: 50200

[sadyelena@infomed.sld.cu](mailto:sadyelena@infomed.sld.cu)

Dra. Lay Salazar Torres.

-Investigador Agregado. Máster en Ciencias en Atención Integral al Niño.

-Especialista de II Grado en Inmunología.

-Profesor Asistente.

-Diplomada en Nutrición Humana

- Hospital General. Santa Clara. Villaclara. CP: 50200

[layst@infomed.sld.cu](mailto:layst@infomed.sld.cu)

Dr. Vicente J. Hernandez Moreno.

-Investigador Agregado

Especialista de II Grado en Inmunología.

-Profesor Auxiliar

-Universidad de Ciencias Médicas de Villaclara. Santa Clara. Villaclara. CP 50:200

-Director de la Unidad de Investigaciones Biomedicas

-Editor Jefe de la Revista Medicentro.  
<http://www.sld.cu/medicentro/>

Dr C Ángel J. Romero Cabrera.

-Doctor en Ciencias Médicas.-Investigador Titular.

-Máster en Ciencias en Longevidad Satisfactoria.

-Especialista de II Grado en Medicina Interna y Geriátría.

-Profesor Titular.

-Hospital General Universitario Dr. Gustavo Aldereguía Lima. Cienfuegos. CP: 55100

[jromero@gal.sld.cu](mailto:jromero@gal.sld.cu)

Dr. Moisés Santos Peña.

-Investigador Auxiliar. Máster en Ciencias en Urgencias Médicas.

-Especialista de I Grado en Medicina interna.

-Especialista de II Grado en Medicina Interna, Medicina Intensiva y Emergencia.

-Diplomado en Cuidados Intensivos del Adulto

-Profesor Auxiliar.

-Hospital General Universitario Dr. Gustavo Aldereguía Lima. Cienfuegos. CP: 55100

[moises@gal.s;d.cu](mailto:moises@gal.s;d.cu)

Dr. José Julio Ojeda González

-Investigador Auxiliar. -Máster en Ciencias en Urgencias Médicas.

-Máster en Ciencias en Educación Médica Superior.

-Especialista de I Grado en Medicina General Integral

-Esp 2do grado en Anestesia y Reanimación

-Profesor Auxiliar.

-Hospital General Universitario Dr. Gustavo Aldereguía Lima. Cienfuegos. CP: 55100

Dr. Deyanis Ercia Rodriguez.

-Especialista de I Grado en Medicina General Integral

-Esp 1er grado en Medicina Intensiva y Emergencia.

-Hospital General Universitario Dr. Gustavo Aldereguía Lima. Cienfuegos. CP: 55100

-CI: 81112410320

[deyanis.ercia@gal.sld.cu](mailto:deyanis.ercia@gal.sld.cu)

Dr. Blas Jorge González Mur.

-Máster en Ciencias en Medicinas Natural y Tradicional.

-Lic. Estomatología

-Especialista de II Grado en Cirugía Maxilo Facial

-Profesor Asistente.

-Hospital General Universitario Dr. Gustavo Aldereguía Lima. Cienfuegos. CP: 55100

[blasjorge@gal.sld.cu](mailto:blasjorge@gal.sld.cu)

Dr. Alejandro Díaz González.

-Máster en Ciencias en Longevidad Satisfactoria.

-Esp 1er grado en Otorrinolaringología.

-Esp 2do grado en Otorrinolaringología.

-Profesor Auxiliar.

-Hospital General Universitario Dr. Gustavo Aldereguía Lima. Cienfuegos. CP: 55100

[alejandrodg@gal.sld.cu](mailto:alejandrodg@gal.sld.cu)

Dr. Reinaldo Pino Blanco.

-Máster en Ciencias en Infectología.

--Especialista de II Grado en Medicina Interna. Especialista de II Grado en Neumología.

-Profesor Auxiliar.

-Hospital General Universitario Dr. Gustavo Aldereguía Lima. Cienfuegos. CP: 55100

[rpino@jagua.cfg.sld.cu](mailto:rpino@jagua.cfg.sld.cu)

Dra. Dianelys Perla Sierra Martínez.

-Máster en Ciencias en Infectología.

Especialista de II Grado en Neumología.

-Profesor Asistente.

-Hospital General Universitario Dr. Gustavo Aldereguía Lima. Cienfuegos. CP: 55100

Dr. Jorge Claudio Figueredo Fonseca.

-Máster en Ciencias en Urgencias Médicas

-Esp 1er grado Neumología.

-Profesor Asistente.

-Hospital General Universitario Dr. Gustavo Aldereguía Lima. Cienfuegos. CP: 55100

Dra. Jenny L. Álvarez Santos

-Especialista de I Grado en Medicina General Integral -Esp 1er grado en Neumología.

-Hospital General Universitario Dr. Gustavo Aldereguía Lima. Cienfuegos. CP: 55100

Dra. Eunices Díaz de Villegas Alvarez.

-Máster en Ciencias en Educación Médica Superior

- Especialista de II Grado en Dermatología.

-Profesor Auxiliar y Profesor Consultante en

Dermatología.

[elizabetfl@jagua.cfg.sld.cu](mailto:elizabetfl@jagua.cfg.sld.cu)

Dra. Marlene Curbelo Alonso.

Dr. Juan Ramón Alegre Nuñez.

-Investigador Auxiliar

Máster en Ciencias en Longevidad Satisfactoria.

-Máster en Ciencias en Infectología.

- Especialista de II Grado en Oftalmología.

-Especialista de I Grado en Medicina General Integral

-Profesor Auxiliar.-

- Especialista de II Grado en Dermatología.

-Hospital General Universitario Dr. Gustavo Aldereguía Lima. Cienfuegos. CP: 55100

-Profesor Auxiliar.

-Diplomado en Dirección en Salud y Gestión de la información.

Dr. Eduardo Luis Hernández Peña.

-Hospital General Universitario Dr. Gustavo Aldereguía Lima. Cienfuegos.

- Especialista de II Grado en Oftalmología.

CP 55100

-Profesor Auxiliar.-

[mcurbelo@jagua.cfg.sld.cu](mailto:mcurbelo@jagua.cfg.sld.cu)

-Hospital General Universitario Dr. Gustavo Aldereguía Lima. Cienfuegos. CP: 55100

Dra. Maria Julia Cabrera Pereda.

Dra. Josefina García Granda.

-Especialista de I Grado en Medicina General Integral.

Máster en Ciencias en Longevidad Satisfactoria.

- Especialista de II Grado en Dermatología.

-Especialista de I Grado en Oftalmología.

-Profesor Auxiliar.

-Profesor Asistente.

-Hospital General Universitario Dr. Gustavo Aldereguía Lima. Cienfuegos. CP: 55100

-Hospital General Universitario Dr. Gustavo Aldereguía Lima. Cienfuegos. CP: 55100

[mariajulia@jagua.cfg.sld.cu](mailto:mariajulia@jagua.cfg.sld.cu)

Dra. Marina de la Barca Leonard.

Dra. Elizabeth Fernández López

-Especialista de I Grado en Oftalmología.

-Máster en Ciencias en Infectología.

-Profesor Asistente.

-Especialista de I Grado en Medicina General Integra

-Hospital General Universitario Dr. Gustavo Aldereguía Lima. Cienfuegos. CP: 55100

-Especialista de I Grado en Dermatología.

Ing. Cecilia Miranda Pantoja.

-Profesor Asistente.

-Ing. Energético Nuclear

-Hospital General Universitario Dr. Gustavo Aldereguía Lima. Cienfuegos. CP: 55100

-Diplomado en Aspectos físicos de la Medicina Nuclear y Aspectos físicos de la Radioterapia.

-Profesor Asistente.

-Hospital General Universitario Dr. Gustavo Aldereguía Lima. Cienfuegos. CP: 55100

### **COLABORADORES:**

Lic. Rafael Zamora Puerta.

-Master en Ciencias en Longevidad Satisfactoria.

-Lic. Enfermería.

-Téc. Adiestrado Alergología.

-Hospital General Universitario Dr. Gustavo Aldereguía Lima. Cienfuegos. CP: 55100

Lic. Buenaventura Menéndez Cordero.

-Lic. Enfermería.

-Téc. Adiestrado Alergología.

-Hospital Pediátrico Paquito González Cueto. Cienfuegos. CP: 55100

Lic. Caridad Yanez Martínez.

-Lic. Farmacología.

-Téc Adiestrado en Alergología.

-Policlínico Área II. Cecilio Ruiz de Zárate. Cienfuegos. CP: 55100

Lic. Rogelia Annia Sabina Díaz.

-Lic. Enfermería.

-Téc Adiestrado en Alergología.

-Policlínico Área II. Cecilio Ruiz de Zárate. Cienfuegos. CP: 55100

Lic. Damaris Rodríguez Ortiz.

-Lic. Enfermería.

-Téc Adiestrado en Alergología.

-Policlínico Rodas. Cienfuegos.

Lic. Nilda Zamora Gordillo.

-Lic. Enfermería.

-Téc. Adiestrado Alergología.

-Policlínico Palmira. Palmira. Cienfuegos.

Lic. Kenia Guerrero Torres.

-Lic. Enfermería.

-Téc. Adiestrado Alergología.

-Policlínico Cumanayagua. Cumanayagua. Cienfuegos.

### **PRESENTACIÓN**

*A los lectores:*

Estas guías, en su nueva actualización, tienen el propósito, como manual, en primer lugar, complementar la formación de médicos de *Medicina General Integral y Médicos Residentes* en el ejercicio de la especialidad de Alergología y especialidades afines.

En este momento además se trazó el objetivo de que al utilizar una información muy actualizada y ser sometidas al criterio de expertos de la propia especialidad y de especialidades afines, establezcan las bases de las Guías de Buenas Prácticas Clínicas de la especialidad de Alergología en Cuba.

Después de una exhaustiva revisión de la segunda edición impresa, se realiza esta actualización, teniendo en cuenta que el contenido refleje los tópicos más atendidos en la práctica asistencial en especial *Diagnóstico y Tratamiento* de los 15 temas que, dado el incremento de la morbilidad y mortalidad por enfermedades alérgicas y su estimación como epidemia a nivel mundial, se consideraran de mayor prevalencia en determinadas afecciones en nuestra especialidad y de complejas conductas terapéuticas en otras.

Nuestro propósito se mantuvo en llevar a ustedes, médicos residentes o especialistas de Medicina General Integral, Medicina Interna, Alergología, y especialidades afines, unas *Guías Actualizadas* considerando además el eminente desarrollo científico y tecnológico en el que nos vemos inmersos día a día.

Esperamos que esta nueva edición, les sea de utilidad, les sirva de instrumento de trabajo y sea una contribución modesta en el terreno de la superación científica dentro de la especialidad.

Msc. Dra. Marisela Luisa Pérez Pacaréu.

## **GUÍA DE BUENA PRÁCTICA CLÍNICA PARA EL TRATAMIENTO DE LA CONJUNTIVITIS ALÉRGICA PERENNE:**

### **CONJUNTIVITIS ALÉRGICA PERENNE (CAP)**

#### **DEFINICIÓN:**

La conjuntivitis alérgica es una inflamación aguda, intermitente o crónica causada normalmente por alérgenos aéreos. Sus síntomas incluyen prurito, lagrimeo, secreción e hiperemia conjuntival y el diagnóstico es clínico. El tratamiento consiste en antihistamínicos tópicos y estabilizadores del mastocito.

Es la enfermedad inflamatoria no infecciosa que resulta de una manifestación de hipersensibilidad tipo I localizada y que tiene como órgano de choque a la mucosa conjuntival. Precisando que conjuntivitis es la inflamación de la conjuntiva (membrana mucosa que recubre la esclerótica anterior y las superficies internas de los párpados) que aparece en una amplia variedad de trastornos, incluyendo la alergia.

La alergia ocular se define como un proceso inflamatorio más abarcador de la superficie ocular, no solamente conjuntiva sino bordes de párpados y córnea. En su forma más leve, la conjuntiva se inflama en respuesta a un alérgeno transitorio o persistente, y produce síntomas molestos pero que no amenazan a la visión. Conjuntivitis alérgica estacional (CAE) y conjuntivitis alérgica perenne (CAP). En su forma más severa produce las queratitis que pueden

complicarse y provocar ceguera. queratoconjuntivitis primaveral (QCV) y queratoconjuntivitis atópica (QCA)

#### **CONSIDERACIONES:**

- Proceso bilateral, benigno, autolimitado a la conjuntiva.
- Sobre todo en países industrializados.

#### **ETIOPATOGENIA:**

- Es una forma típica de enfermedad atópica.
- Existe predisposición genética.
- Las manifestaciones clínicas están mediadas por la IgE.
- Los ácaros y los epitelios son responsables del 50 % de los casos en esta entidad.

#### **INMUNOPATOGENIA:**

Los antígenos involucrados son del tipo de alérgenos aéreo-transportados: Ácaros del polvo de casa, esporas de hongos anemófilos, epidermis, caspas de animales domésticos, pólenes, entre otros. Los alérgenos se disuelven en la capa de lágrimas y se transmiten a través de la conjuntiva, lo cual induce la síntesis de IgE que se fija a los receptores de alta afinidad de los mastocitos y basófilos. Ante una segunda entrada del alérgeno este se une a la IgE fijada.

Los mastocitos siempre han sido considerados la principal célula implicada en la reacción alérgica. Presentes en el estroma conjuntival de forma abundante, los mastocitos, además del efecto bien conocido de la liberación de varios mediadores, unos preformados (histamina) y otros de nueva síntesis (prostaglandinas), producen y liberan otros factores quimiotácticos, citoquinas y quemoquinas.

En una fase inmediata se provoca la degranulación de estas células con liberación de los mediadores farmacológicamente activos preformados, principalmente histamina, factores quimiotácticos de eosinófilos neutrófilos y plaquetas, así como por activación de la fosfolipasa A<sub>2</sub> factores neo-formados como prostaglandinas y leucotrienos. La IgE por la inflamación del tejido conjuntival, atraviesa la barrera hemato-lagrimal y su presencia en conjuntiva, saco lagrimal, lágrimas y estroma conjuntival es entonces elevada. Esta reacción inmediata ocurre a los pocos minutos y es la responsable de síntomas como ojo rojo, prurito y

la secreción de la mucosa.

En la fase tardía se estimula a los linfocitos T CD4 para que aumenten la producción de citoquinas Th<sub>2</sub>, específicamente IL-4 e IL-5, que estimulan el eosinófilo produciendo proteínas citotóxicas como la proteína básica mayor, proteína catiónica del eosinófilo y neurotoxina derivada del eosinófilo que originan la citotoxicidad mediada por células que lesionan los tejidos. Esta fase de reacción tardía ocurre luego de 6 horas y se favorece la hipertrofia de las papilas y la migración y reclutamiento de eosinófilos. Los eosinófilos además siguen estimulando la degranulación de los mastocitos y se potencian los signos de la alergia ocular. Los eosinófilos y sus proteínas tóxicas están incrementados y activados en la lágrima, conjuntiva y suero de todas las enfermedades oculares alérgicas y son responsables de los daños corneales. Los linfocitos T-colaboradores tipo 2 (Th<sub>2</sub>) son también predominantes en los tejidos conjuntivales inflamados por la alergia. Estos se relacionan con la producción de citoquinas reguladoras e inflamatorias tales como la interleuquina-3 (IL-3) para la diferenciación de los mastocitos y eosinófilos, la interleuquina-4 (IL-4) para el desarrollo de los mastocitos, la síntesis de IgE y las moléculas de adhesión del endotelio y las interleuquinas 13 y 5 (IL-13) (IL-5) para el desarrollo de los eosinófilos, su quimiotaxis, supervivencia y degranulación.

El efecto de los mediadores químicos es: vasodilatación y edema. Estos mediadores inician la cascada inflamatoria, evento que culmina con la infiltración y migración de leucocitos en el tejido ocular.

Se ha encontrado potenciación de las moléculas de adhesión en asociación al infiltrado selectivo observado en los trastornos oculares. Las moléculas de adhesión son importantes para que las células de respuesta inflamatoria puedan atravesar las barreras y los vasos sanguíneos para llegar al estímulo. Estas moléculas son I-CAM 1, I-CAM II, V-CAM

Por otra parte la IgA constituye la inmunoglobulina más importante en la película lagrimal por su papel en la protección inmunológica de agentes infecciosos en la superficie ocular. Durante la noche los niveles de IgA llegan casi a 80 % del total de proteínas de la lágrima. Existen dos estimuladores del switching o reclutamiento de la IgA que permiten su salida de la glándula lagrimal y son: el TGFα producido

por las células T y macrófagos y la IL-5 producida por los LT activados.

La remodelación y fibrosis se potencia por la proliferación de los fibroblastos y el depósito de colágeno en la zona.

### FISIOPATOLOGÍA:

- En la inflamación aguda están implicados los mastocitos de la conjuntiva.
- En la inflamación crónica están implicados los linfocitos y los eosinófilos.
- En la fibrosis y remodelación están implicados los fibroblastos y las células epiteliales.

### CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS:

(Se asocia a rinitis alérgica y al asma bronquial).

### SÍNTOMAS:

- Prurito leve a moderado. (Síntoma principal)
- Enrojecimiento.
- Lagrimeo.
- Escozor. Sensación de quemadura. Ardor.
- Sensación de presión en los ojos. Pinchazos.
- Secreción acuosa.
- Fotofobia

### SIGNOS: (Pueden no ser observables)

- Hiperemia. Enrojecimiento. Por lo general leve a moderada. Congestión vascular
- Quémosis. Habitualmente es sutil y se visualiza con lámpara de hendidura.
- Edema palpebral. Apariencia lechosa de la conjuntiva palpebral.
- Secreción acuosa o mucoacuosa.
- Ojeras del alérgico. Equimosis.
- Papilas pequeñas.

### EXAMEN OCULAR:

- Edema de la conjuntiva.
- Leve reacción papilar. Papilas pequeñas: hipertrofia papilar de conjuntiva tarsal y fondo-de-saco conjuntival inferior.
- Reacción papilar moderada a severa: Hipertrofia de papilas de conjuntiva tarsal inferior y/o superior (aspecto de empedrado)

Pueden estar presentes los síntomas y signos de rinitis alérgica.

**LABORATORIO:****EXÁMENES DE LABORATORIO:**

1. Exámenes hemáticos. (Observación de eosinofilia)
  - Lámina periférica.
  - Leucograma c/diferencial.
  - Conteo absoluto de eosinófilos.
2. Citología de secreción conjuntival.
3. Dosificación de IgE total en lágrimas y en suero.
4. Cuantificación de IgE específica en lágrimas y en suero.
5. Histamina en lágrimas.
6. Citología de impresión: presencia de eosinófilos, hiperplasia de células caliciformes.

**OTROS EXÁMENES DE LABORATORIO:**

1. Osmolaridad de la secreción conjuntival.
2. Cristalización lagrimal.
3. Perfil proteico en secreción conjuntival.
4. Lisozima y lactoferrina.
5. Dosificación de IgA.
6. Examen bacteriológico.

**PRUEBAS ALÉRGICAS CUTÁNEAS:**

- Prueba cutánea inmediata por punción (ácaros del polvo doméstico, hongos anemófilos, epidermis de animales domésticos, pólenes, látex, harinas).

**PRUEBA DE PROVOCACIÓN:**

- Test de provocación conjuntival con el alérgeno que se sospecha.
- Se instila el alérgeno sospechado en el saco conjuntival. En la persona sensible se producen los síntomas y signos típicos de la CAP.

**DIAGNÓSTICO:****ENCUESTA VALIDADA:**

El uso de un instrumento validado que fotografía la población adolescente en las escuelas con más

de tres episodios de prurito ocular señala la posibilidad de tener conjuntivitis alérgica y no infecciosa.

**HISTORIA CLÍNICA:****ANAMNESIS:**

- Síntomas y signos en relación con alérgenos desencadenantes de más de 1 año de evolución.
- Antecedentes familiares y personales de atopía

**EXAMEN OFTALMOLÓGICO:**

- -Inspección de la superficie externa del ojo y eversión del párpado superior para observar la conjuntiva tarsal.
- -Oftalmoscopia anterior y tinción con fluoresceína: Inspección de la conjuntiva bulbar, córnea y limbo.

**EXÁMENES DE LABORATORIO:****PRUEBAS ALÉRGICAS CUTÁNEAS:**

- Prick Test.

**PRUEBA DE PROVOCACIÓN**

- Prueba de provocación conjuntival.

**DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL:**

- Cuerpo extraño.
- Síndrome de ojo seco. Test de Shirmer.
- Blefaritis.
- Conjuntivitis infecciosas.
- Irritación por sustancias tóxicas.
- QCV
- QCA
- DAC

**TRATAMIENTO:**

(CBMC): Existencia en Cuadro Básico de Medicamentos en Cuba

**ESTRATEGIAS DE MANEJO DE LA CONJUNTIVITIS ALÉRGICA:****PRIMERA LÍNEA**

- Identificación y eliminación del alérgeno desencadenante

- Evitar frotarse los ojos y el uso de lentes de contacto durante los periodos agudos.
- Tratamiento de la disfunción de la película lagrimal. Uso de lágrimas artificiales.
- Compresas frías.
- Antihistamínico tópico de acción dual /agente estabilizador del mastocito.
- Antihistamínico no sedante oral.
- Tratamiento de la rinitis alérgica coexistente con corticoesteroides nasales.

## SEGUNDA LÍNEA

- Considerar terapia tópica libre de preservantes
- Inmunoterapia específica
- Manejo multidisciplinario (alergia-oftalmología)
- Ciclo corto con corticoesteroides tópicos
- Ciclo corto con corticoesteroides orales

## TERCERA LÍNEA

- Inmunomodulador tópico
- Omalizumab en casos de asma o urticaria concurrentes

### OBJETIVOS DEL TRATAMIENTO:

- Preservar la vista.
- Control de la inflamación alérgica.
- Alivio de los síntomas.
- Control de la infección.

### TRATAMIENTO ESPECÍFICO:

Es el tratamiento fundamental en las enfermedades alérgicas.

### PREVENIR O EVITAR LOS FACTORES DESENCADENANTES:

(Evitar el alérgeno)

- Medidas de control ambiental.
- Medidas de control del ácaro del polvo de casa.
- Eliminación de animales del medio.
- Evitar los alimentos implicados en la alergia.
- Control de la polución del aire.
- Evitar medicamentos implicados en la alergia. (ASA, AINEs)

### INMUNOTERAPIA ESPECÍFICA:

- La inmunoterapia es una forma de intervención terapéutica en la que se administra un extracto

alergénico de forma creciente y progresiva con la finalidad de modificar la respuesta inmune del paciente frente al alérgeno.

- Se reconoce como el único tratamiento capaz de modificar el curso de una enfermedad.
- La eficacia de la inmunoterapia utilizando alérgenos inhalantes (Vacunas Valergen) en las enfermedades alérgicas, es un método muy efectivo para su tratamiento en nuestro medio.
- La eficacia de la inmunoterapia utilizando alérgenos inhalantes, en el tratamiento de CAP está demostrada.
- Considerada altamente efectiva en el control de los síntomas de la CAP y en la modificación favorable del curso de la enfermedad a largo plazo.
- Se consideran candidatos a inmunoterapia específica los pacientes con CAP o con CAP con rinitis alérgica asociada.

### TRATAMIENTO INESPECÍFICO:

EL tratamiento se decide en función de la intensidad.

### TRATAMIENTO LOCAL:

#### CAP LEVE A MODERADA

- Lavados oculares: agua hervida, agua destilada, suero fisiológico o lágrimas artificiales. (Evitar el uso de lavados oculares de plantas medicinales)
- Lubricación.
- Fomentos oculares: compresas frías para el prurito, con agua hervida, agua destilada o suero fisiológico o bolsas de hielo. Controlados cada 4 horas de 7 a 10 mts.
- Refrigeración de la medicación tópica.

### TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO:

- Estabilizadores del mastocito tópicos: Cromoglicato de sodio al 2 % 20 mg, Ketotifeno 0.025 %. (CBMC)

Olopatadina 0.1 %, Nedrocromil 2 %, Lodoxamida 0.1 %, Ac. Espaglúmico, Pemirolast 0.1 %.

- Antihistamínicos Tópicos: Ketotifeno 0.025 %. (CBMC)

Levocabastina 0.1 %, Azelastina 0.05%,

Emedastina 0.1 %, Olopatadina 0.1 %,  
alcaftadine 0.25%, Epinastina 0.05 %.

### CAP SEVERA

- Lavados oculares: agua hervida, agua destilada, suero fisiológico o lágrimas artificiales. (Evitar el uso de lavados oculares de plantas medicinales)
- Lubricación.
- Fomentos oculares: (Compresas frías para el prurito de agua hervida, agua destilada, o suero fisiológico o bolsas de hielo controlados cada 4 horas de 7 a 10 mts)
- Refrigeración de la medicación tópica.

### TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO:

- Estabilizadores del mastocito tópicos:  
Cromoglicato de sodio al 2 %, Ketotifeno 0.025 %.  
(CBMC)

Cromoglicato de sodio al 4 %,  
Olopatadina 0.1 %, Nedrocromil 2 %,  
Lodoxamida 0.1 %, Ac. Espaglúmico,  
Pemirolast 0.1 %.

- Antihistamínicos tópicos: Ketotifeno 0.025 %.  
(CBMC)

Olopatadina 0.1 %, alcaftadine 0.25%,  
Levocabastina 0.5 %, Emedastina 0.1 %,  
Epinastina 0.05 %, Azelastina 0.05%.

- Vasoconstrictor tópico: Fenilefrina.

### TRATAMIENTO SISTÉMICO:

- Estabilizadores del mastocito oral: Ketotifeno  
jbe 1 mg, Ketotifeno tab.

1 mg. (CBMC)

- Antihistamínicos orales: Loratadina jbe. 10 mg,  
Loratadina tab. 10 mg, Difenhidramina jbe.  
12.5 mg, Difenhidramina tab. 25 mg,  
Dexclorfeniramina maleato tab. 2mg, Meclozine  
tab. 25 mg, Ciproheptadina tab. 4 mg. CBMC)

Terfenadina 60 mf, Astemizol 10 mg,  
Fexofenadina 10 mg, Rupatadina 10 mg,

Loratadina 10 mg, Desloratadina 10 mg,  
Ceterizina 10 mg, Desceterizina 10 mg,  
Levoceterizina 10 mg, Ebastina 10 mg.

No sedativos.

### PUEDE VALORARSE:

- Esteroides tópicos: Dexametazona 0.1 % ,  
Prednisolona 0.5 %, Fluoromethalone. (CBMC)

Rimexolona, Loteprednol, fluticassone,  
Mometasona

- AINES tópicos: Diclofenaco 0.1 %. (CBMC)

Ketorolaco 0.5 % Flurbiprofeno,  
Pranoprofeno 0.1 %.

- Inmunomodulador tópico (ciclosporina A y  
Tacrolimus)
- Omalizumab en casos de asma o urticaria  
concurrente.

### CRITERIOS DE REMISIÓN: (A la ASS)

- Conjuntivitis severa.

### REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

1. Estruch I, Alemañy J, Gómez AH. Estudio a doble ciego con el cromoglicato de sodio en la conjuntivitis alérgica crónica. Rev Cub Oftalmol. 1994; 7(1-2): 11-8.
2. Leyva F G, Estruch I M, Gómez A H, Alemañy J, Valderrama M J, Hernández A and Cao J. Conjuntivitis alérgica asociada o no a la atopia respiratoria. Presencia de IgE total sérica en lágrimas. Rev Cub Oftalmol. 1994; 7(1-2): 3-9.
3. Del Río B, Vidalis M A, Ortega M, Sierra J L. Procesos alérgicos oculares. Bol Méd Hosp Infant Méx. 1999; 5(7): 410-16.
4. Bielory L. The itchy red eye. ACI Int. 2000; 12(1): 41-42.
5. Oç Connor G R. Enfermedades Oculares. En: Stite D P, Stobo J D, Hugh H & Wells J V. Inmunología Básica y Clínica. 5ed. Habana: Ed. Científico Técnica; 2002. p. 681-89.
6. Bonini S, Lambiase A, Sacchetti M, Bonini S. Cytokines in ocular allergy. Int

- Ophthalmol. 2003; 43: 27-32.
7. Pérez-Pacaréu M L, Ortega A, Macías V. Guías de consulta Manejo y Prevención de Variadas Enfermedades Alérgicas. 2da edición. Cienfuegos: Ediciones Damují; 2003.
  8. Pérez-Pacaréu M L. Manual de Laboratorio en Alergología. Técnicas in vivo. Cienfuegos: Ediciones Damují; 2004. ISBN: 959-7101-43-2.
  9. Barney N P. Vernal and atopic conjunctivitis. In: Krathmer J, editor. The cornea. 3rd ed. Philadelphia: Elsevier; 2011, p. 573-82.
  10. Abbas A K, Lichtman A H, Pillai S. Respuestas inmunitarias dependientes de la IgE y enfermedades alérgicas. En: Inmunología celular y molecular. 7ma ed. Madrid: Elsevier; 2012. p. 425-44.
  11. Ibero M, Castillo M J, Viñas M, Miguel M. Conjuntivitis Alérgica, Parte II. Manifestaciones de la enfermedad alérgica en los diferentes aparatos y sistema. Sección C. Ojos. In: Méndez JJ, Huerta J G, Bellanti JA, Ovilla R, Escobar A. Alergia. Enfermedad multisistémica. Fundamentos básicos y clínicos. Madrid: Editora Panamericana; 2012. p 127-133.
  12. Bielory L. Increasing the knowledge base of ocular allergy epidemiology. J Pediatr (Rio J). 2013; 89(4): 330-31.
  13. Calder VL, Hingonare M, Lightman S L. Allergic disorders of the eye. Part five. Allergy Disease. In: Rich R R, Fleisher T A, Shearer W T, Schroeder (JR) H W, Frew A U, Weyand C M, editors. Clinical immunology: Principles and Practice. Washington: Elsevier Saunders; 2013. p. 558-563.
  14. Geraldini M, Chong H J, Riedi C A, Rosário N A. Epidemiology of ocular allergy and comorbidities in adolescents. J Pediatr (Rio J). 2013; 89(4):354-60.
  15. Smedt S, Wildner G, Kestelyn P. Vernal keratoconjunctivitis: an update. Br J Ophthalmol. 2013; 97: 9-14.
  16. Wills-Karp M, Lewkowich I. Immunology Mechanisms of Allergic Disorders. In: Paul WE, editors. Fundamental immunology. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2013. p. 1113-53.
  17. Barney N P, Cook E B, Stahl J L. Allergic and Immunologic Diseases of the Eye. In: Adkinson N F Jr, Bochner B F, Burks AW, Busse W W, Holgate S T, Lemanske R F, O'Hehir R E. eds. In: Middleton's: Allergy: Principles and Practice. 8ed. ed. Philadelphia, PA: Elsevier Mosby; 2014: Cap.39. p. 618-30.
  18. Chapel H, Haeney M, Misbah S, Snowden N. Eye Diseases. In: Essentials of Clinical Immunology. 6<sup>th</sup> ed. UK: Wiley Blackwell; 2014. Cap12. p. 236-44.
  19. Díaz J L, Jauma A, Triana I, Insua C, Franco O. Caracterización de la conjuntivitis alérgica en el niño. Rev Cub Pediat. 2014; 86(1): 51-58.
  20. Henriksen L, Simonsen J, Haerskjold A, et al. Incidence rates of atopic dermatitis, asthma, and allergic rhinoconjunctivitis in Danish and Swedish children. J Allergy Clin Immunol. 2015; 136:360-66.
  21. Leonardi A, Piliago F, Casteqnaró A, et al. Allergic conjunctivitis: a cross-sectional study. Clin Exp Allergy. 2015; 45:1118-25.
  22. Maloney J, Durham S, Skoner D, et al. Safety of sublingual immunotherapy Timothy grass tablet in subjects with allergic rhinitis with or without conjunctivitis and history of asthma. Allergy. 2015; 70:302-9.
  23. Fauquert J L, Jedrzejczak-Czechowicz M, Rondon C, Calder V, Silva D, Kvénshagen B K, et al. On behalf of the Interest Group on Ocular Allergy (IGOA) from the European Academy of Allergy and Clinical Immunology. Conjunctival allergen provocation test: Guidelines for daily practice. Allergy. 2016;56:8-13.

24. Kowalski M L, Ansotegui I, Aberer W, Al-Ahmad M, Akdis M, Ballmer-Weber B K et al. Risk and safety requirements for diagnostic and therapeutic procedures in allergology: World Allergy Organization Statement. *World Allergy Org J.* 2016; 9(33): 01-42.
25. Shaker M, Salcone E. An update on ocular allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*[Internet]. 2016[citado 10 Mar 2016];16:[aprox. 6 p]. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1097/ACI.0000000000000299>
26. Buckle RJ. Assessment and management of dry eye disease. *Eye.* 2018; 32: 200-3.



## GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA PARA EL TRATAMIENTO DE LA RINITIS ALÉRGICA:

### RINITIS ALÉRGICA

#### DEFINICIÓN:

La rinitis alérgica (RA) es una enfermedad inflamatoria de la mucosa nasal caracterizada por estornudos, rinorrea, congestión y prurito nasal, inducida por una respuesta inmunológica mediada por la IgE.

En la mayoría de los casos se acompaña de clínica ocular como eritema conjuntival, lagrimeo, prurito y fotofobia.

#### EPIDEMIOLOGÍA:

- Es la expresión sintomática más común de la hipersensibilidad atópica.
- Es la enfermedad alérgica respiratoria más frecuente. Es la enfermedad crónica más común en los niños y adultos.
- Según los estimados por el ARIA su prevalencia en población general oscila entre el 10 % y 40 %.
- Estudios epidemiológicos de fortaleza de

población general han evidenciado una fuerte asociación entre asma y rinitis. Entre el 19 y 38 % de los pacientes con rinitis alérgica también tienen asma. Por otra parte en los pacientes con diagnóstico de asma también se ha encontrado rinitis entre un 50 a 85 %.

- Según el ARIA 51 % es perenne y 49 % estacional así como el 29 % es persistente y el 71 % es intermitente.
- Es más frecuente en la niñez y la adolescencia.
- Pacientes con rinitis alérgica presentan hiperreactividad bronquial inespecífica explorada con una prueba de esfuerzo o con inhalación de histamina.
- Se ha sugerido que un óptimo manejo de la rinitis puede prevenir o retrasar la aparición de asma y mejorar la coexistente.
- La prevalencia de rinitis alérgica y asma se ha incrementado en forma progresiva en los últimos años, lo que se ha atribuido a factores relacionados con el estilo de vida occidental, cambios en la dieta, mayor permanencia en espacios cerrados, exposición a ciertos alérgenos y mejor nivel socioeconómico.
- Aunque la rinitis alérgica no suele ser una enfermedad grave, altera la vida social de los pacientes y afecta al rendimiento escolar y la productividad laboral. Además, los gastos que ocasiona la rinitis alérgica son importantes. Por lo que la rinitis influye de manera significativa en la calidad de vida del paciente.
- En México, los estudios de prevalencia de rinitis alérgica realizados con metodología ISAAC en población de 6-7 años y de 13-14 años observaron un incremento que oscilaba según la región entre 10 % hasta un 50 %. En ciudades de otros países latinoamericanos, con el cuestionario ISAAC se reportaron prevalencias de rinitis alérgica en Chile de 45 y 40 % en población escolar de 13-14 años y de 6-7 años respectivamente.
- En Brasil se reportó una prevalencia acumulativa de 49,9 % en escolares de 6-7 años y 42 % de rinitis actual.

#### COMORBILIDAD DE LA RINITIS:

##### ASMA

- Similitud entre mucosa nasal y bronquial.
- Coexistencia epidemiológica de rinitis y asma.
- Relación fisiopatológica de rinitis y asma.

- Posibles mecanismos interactivos: Aspiración de secreciones inflamatorias, sustitución de respiración nasal por bucal, reflejo naso-bronquial y liberación de mediadores a la circulación sistémica.

#### **OTRAS COMORBILIDADES:**

- Rinosinusitis.
- Conjuntivitis.
- Otitis.
- Poliposis nasal.
- Maloclusión dentaria.
- Dermatitis atópica.
- Alergia alimentaria.

#### **CLASIFICACIÓN CLÁSICA:**

##### **PERENNE**

- Se manifiesta en todas las épocas del año.
- Alérgenos perennes (ácaros, pólenes)

##### **ESTACIONAL**

- Se manifiesta en una determinada época del año.
- Alérgenos estacionales.
- Poco frecuente en nuestro medio.

##### **OCUPACIONAL**

- Alérgenos profesionales: harinas, las enzimas, la madera, el látex, medicamentos.

#### **CLASIFICACIÓN ARIA: (Según duración)**

##### **INTERMITENTE**

- Los síntomas ocurren menos de 4 días a la semana o durante menos de 4 semanas.

##### **PERSISTENTE**

- Los síntomas ocurren al menos 4 días a la semana y durante más de 4 semanas.

#### **CLASIFICACIÓN ARIA: (Según gravedad)**

##### **LEVE**

- Sueño normal.
- No afectación de las actividades cotidianas o deportivas.
- No afectación de las tareas escolares o

- laborales.
- No síntomas molestos.

#### **MODERADA (significa que 1,2 o 3 de los items están presentes)**

#### **GRAVE (significa que los 4 items están presentes)**

- Alteraciones del sueño.
- Afectación de las actividades cotidianas o deportivas.
- Afectación de las tareas escolares o laborales.
- Los síntomas son molestos.



#### **ETIOPATOGENIA:**

Manifestación de hipersensibilidad tipo I localizada a la mucosa nasal.

El paciente atópico se sensibiliza a los alérgenos transportados por el aire o por vía digestiva, los cuales inducen síntesis de Inmunoglobulina E (IgE) que se fija a los mastocitos y basófilos.

- Aereoalérgenos: (Ácaros del polvo de casa, esporas de hongos anemófilos, epidermis, caspas de animales domésticos, pólenes)
- Trofoalérgenos: (Lácteos, huevo, carnes granos, cereales). Estos son menos frecuentes como causa de rinitis.

Ante una nueva exposición, se une el alérgeno a la IgE fijada presente en los mastocitos del epitelio nasal, con la consiguiente liberación de mediadores químicos como histamina, factor activador de eosinófilos, neutrófilos y plaquetas, así como, prostaglandinas y leucotrienos.

La sensibilización alérgica y su respuesta ocurren en una serie de pasos:

El primero es el daño de la célula presentadora de antígeno (APC), que pueden ser células dendríticas o macrófagos. Las APCs, tras procesar el antígeno en su interior y presentarlo en su superficie junto con los receptores HLA de clase II, contactan a una célula T-colaboradora CD4+ TH2. Esta interacción activa a la célula TH2,

lo que resulta en la liberación de varias citocinas, como las interleucinas 4 y 13, que estimulan a más células TH2 y también originan la diferenciación de las células B específicas hacia células plasmáticas que elaboran inmunoglobulinas E (IgE) específicas contra el alérgeno. Así se liberan grandes cantidades de IgE específica hacia el torrente sanguíneo. Estas IgE se adhieren a sus receptores de alta afinidad que están en la superficie de los mastocitos, quedando de este modo "sensibilizadas".

Esta fase de la respuesta inmunológica resulta en la sensibilización de células cebadas, también conocida como la fase priming. La subsecuente exposición al mismo alérgeno resulta en su unión a la IgE membranal y con ello la degranulación de las células cebadas y la liberación de mediadores preformados como histamina, y la síntesis de otros mediadores, como los leucotrienos, cininas y proteasas.

Esta respuesta de fase temprana de la reacción alérgica ocurre 10 a 30 minutos después de la exposición a alérgenos y es la responsable de la aparición de vasodilatación y edema, con aumento de las secreciones mucosas y celularidad con presencia de eosinófilos como resultado de un aumento de la permeabilidad capilar.

Los mediadores y citoquinas liberadas durante la fase temprana desencadenan una cascada de eventos que tienen lugar 4-8 horas después de la respuesta inflamatoria inicial, llamada respuesta de fase tardía. Aunque los síntomas clínicos durante esta fase son similares a los de la reacción inmediata, la congestión nasal es más prominente. Los cysteinyl leucotrienos juegan un papel activo en el reclutamiento de células inflamatorias que caracteriza esta fase.

Los mediadores y citoquinas liberados durante la fase temprana actúan en las células endoteliales poscapilares provocando la expresión de moléculas de adhesión I que promueven la adherencia de leucocitos circulantes como los eosinófilos a las células endoteliales. Factores con propiedades quimioatrayentes como la IL-5 para eosinófilos promueve la infiltración de la lámina propia de la mucosa nasal por eosinófilos, neutrófilos, basófilos, linfocitos Th2, macrófagos. Estas células activadas liberan más mediadores inflamatorios.

Se produce vasodilatación y edema, con aumento de las secreciones mucosas y

celularidad con presencia de eosinófilos como resultado del reclutamiento de células inflamatorias y del aumento de la permeabilidad capilar.

### FORMAS CLÍNICAS:

- Coriza.
- Obstrucción nasal. Síndrome obstructivo nasal alérgico. (SONA)

### CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS:

#### SÍNTOMAS SUGESTIVOS DE RINITIS ALÉRGICA (Clasificar la severidad)

- Estornudos paroxísticos.
- Rinorrea acuosa anterior.
- Obstrucción nasal.
- Prurito nasal.
- Conjuntivitis.
- Voz gangosa.
- Hiposmia.

#### SÍNTOMAS ADICIONALES

- Irritación.
- Prurito ocular.
- Lagrimeo.
- Prurito palatino.
- Prurito faríngeo y del mentón.

#### RINOSCOPIA ANTERIOR

- Mucosa pálida o rosa pálido.
- Cornetes hipertróficos, de color blanquecino o azulado. Pueden presentarse pólipos.
- Rinorrea acuosa.
- Membrana timpánica abombada.

#### RINOSCOPIA POSTERIOR

- Puede aparecer hipertrofia de adenoides.

### ESTIGMAS DE RINITIS ALÉRGICA:

- Saludo alérgico.
- Pliegue de Dennie-Morgan.
- Arrugamiento de la nariz.
- Surco o cresta nasal transversal.
- Palidez perioral.
- Ojeras y bolsas alérgicas.
- Pestañas largas y sedosas.
- Conjuntivas turbias e inyectadas.
- Frunjimiento de la boca.
- Movimientos de la lengua.
- Lengua geográfica.
- Quelitis.

- Respiración bucal.
- Hábito de morderse las uñas.
- Deformidades dentomaxilares.

#### SÍNTOMAS NO SUGESTIVOS DE RINITIS ALÉRGICA (Remitir al ORL)

- Síntomas unilaterales.
- Obstrucción nasal con otros síntomas.
- Rinorrea mucopurulenta.
- Rinorrea posterior.
- Dolor.
- Epítasis recurrentes.
- Anosmia.

#### FACTORES DE RIESGO:

- vAntecedentes familiares de alergia.
- vlgE > 100 UI/ml antes de los 6 años de edad.
- Mayor estado socioeconómico.
- Exposición a alérgenos domésticos, como animales y ácaros.
- Presencia de una prueba cutánea alérgica positiva.

#### LABORATORIO:

##### EXÁMENES DE LABORATORIO:

- Exámenes hemáticos. (Observación de eosinofilia)
  - Lámina periférica.
  - Leucograma c/diferencial.
  - Conteo absoluto de eosinófilos.
- Citología de secreción nasal. (Observación de eosinofilia)
- Dosificación de IgE sérica.

En casos selectivos o Protocolos de Investigación.

- Dosificación de IgE específica.

##### EXÁMENES IMAGENOLÓGICOS:

- Rx SPN. (Engrosamiento de la mucosa, presencia de niveles, quistes, pólipos, etc)
- Tomografía Axial Computarizada. (TAC)

##### ENDOSCOPIA:

- Rinoscopia: La endoscopia de la vía aérea superior se utiliza para examinar las áreas del meato medio y superior.

##### PRUEBAS ALÉRGICAS CUTÁNEAS.

- Prick Test. (Ácaros del polvo doméstico, hongos anemófilos, epidermis de animales domésticos,

- pólenes, látex, harinas).
- Intradermoreacción.

##### PRUEBA DE PROVOCACIÓN:

##### PRUEBA DE PROVOCACIÓN NASAL:

- Test de provocación nasal, aplicando la sustancia en la fosa nasal.
- En la persona sensible se producen los síntomas y signos típicos de RA.

Pueden ser:

- Específicas. (Con el alérgeno sospechado)
- Inespecíficas. (con histamina, metacolina)

##### DIAGNÓSTICO:

- Anamnesis.
- Exploración física.
- Exámenes de laboratorio.
- Pruebas cutáneas.
- Prueba de provocación:
- Exploración imagenológica.
- Rinoscopia nasal.

##### ELEMENTOS INDICATIVOS DE RINITIS ALÉRGICA:

- Antecedentes heredofamiliares: atopia.
- Antecedentes patológicos personales: dermatitis atópica, alergia alimentaria, asma.
- -Historia clínica: dos o más de los siguientes síntomas por más de una hora la mayoría de los días:

-. Rinorrea anterior acuosa

-. Estornudos paroxísticos

-. Obstrucción nasal

-. Prurito nasal

- -Exploración física: ojerías alérgicas, saludo alérgico, pliegue nasal, hipertrofia de cornetes, cornetes pálidos.
- Eosinofilia periférica y en extendido nasal.
- Prueba inmediata por punción cutánea positiva (Ácaros del polvo doméstico, hongos anemófilos, epidermis de animales domésticos, pólenes, látex, harinas).

##### CRITERIOS DIAGNÓSTICOS EN LA RINITIS ALÉRGICA:

- Presencia de uno o más síntomas típicos (ej;

- estornudos, rinorrea, prurito nasal, congestión.)
- Patrón de síntomas estacionales o perennes persistentes.
  - Pruebas cutáneas o sanguíneas positivas para alérgenos específicos.
  - Resultados de las pruebas alérgicas correlacionados con la historia del paciente.

**DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL:** (Con más frecuencia)

- Cuerpo extraño.
- Infecciones respiratorias altas.
- Desviaciones del tabique nasal.
- Poliposis nasal.

**OTRAS RINITIS**

- Rinitis infecciosa: Viral, Bacteriana, otros gérmenes.
- Rinitis no alérgica eosinofílica. (NARES)
- Rinitis vasomotora. Idiopática
- Rinitis ocupacional
- Rinitis hormonal: Menstruación, embarazo, endocrinopatías.
- Rinitis granulomatosa.
- Rinitis farmacológicas: Intolerancia a AINEs, por vasoconstrictores (Rinitis de rebote)
- Rinitis por reflujo gastroesofágico.

**TRATAMIENTO:**

(CBMC): Existencia en Cuadro Básico de Medicamentos en Cuba

**OBJETIVOS DEL TRATAMIENTO:**

- Prevenir la reacción alérgica.
- Suprimir y controlar los síntomas.

**TRATAMIENTO ESPECÍFICO:**

Es el tratamiento fundamental en las enfermedades alérgicas.

**PREVENIR O EVITAR LOS factores DESENCADENANTES:**

(Evitar el alérgeno)

- Medidas de control ambiental.
- Medidas de control del ácaro del polvo de casa.
- Eliminación de animales del medio.
- Evitar los alimentos implicados en la alergia.
- Control de la polución del aire.
- Evitar medicamentos implicados en la alergia. (ASA, AINEs)
- Evitar el consumo activo y pasivo de fumar.

**INMUNOTERAPIA ALÉRGICO ESPECÍFICA:**

- La inmunoterapia es una forma de intervención terapéutica en la que se administra un extracto alergénico de forma creciente y progresiva con la finalidad de modificar la respuesta inmune del paciente frente al alérgeno.
- Se reconoce como el único tratamiento capaz de modificar el curso de una enfermedad.
- La eficacia de la inmunoterapia utilizando alérgenos inhalantes (vacunas Valergen) en las enfermedades alérgicas, es un método muy efectivo para su tratamiento en nuestro medio.
- La eficacia de la inmunoterapia utilizando alérgenos inhalantes, en el tratamiento de la rinitis alérgica está basado en la evidencias.
- Considerada altamente efectiva en el control de los síntomas de la rinitis alérgica y en la modificación favorable del curso de la enfermedad a largo plazo.
- Se consideran candidatos a inmunoterapia específica aquellos casos con rinitis alérgica moderada y severa, fallo en el control de la enfermedad con otras modalidades de tratamiento y prevención de otras comorbilidades como la sinusitis y el asma.

**TRATAMIENTO INESPECÍFICO:**

**ANTIISTAMÍNICOS ANTI H1:**

- El tratamiento medicamentoso de primera línea de la rinitis alérgica no severa son los antihistamínicos intranasales y sistémicos.
- Los antihistamínicos mejoran el prurito, los estornudos y la rinorrea, algunos pueden trabajar sobre la obstrucción nasal débilmente.
- Antihistamínicos tópicos intranasales: Azelastina
- La 1era generación son de más corta duración por lo que requieren mayores dosis en el día. Se prefieren los de 2da generación, por ser de rápida acción y de larga duración.
- Se recomienda el uso de antihistamínicos no sedantes.

**GLUCOCORTICOIDES:**

- Los corticoesteroides intranasales son el tratamiento médico de primera elección en la rinitis alérgica moderada-severa.
- En cualquier severidad de la rinitis alérgica cuando el síntoma principal es la obstrucción. En pacientes con rinitis alérgica persistente con mayor duración de los síntomas, el corticoesteroide tendrá mayor eficacia que el antihistamínico para controlar la inflamación.

Esta diferencia se debe a su potente acción antieosinofílica.

- En altas dosis puede haber riesgo de efectos adversos. Los efectos adversos tópicos pueden reducirse con la técnica de aplicación adecuada. Aunque su efecto inicia a las seis a ocho horas, los corticoesteroides intranasales tardan una a dos semanas en obtener su máximo efecto.
- Para administrar el corticoide en spray nasal: Dirigir el nebulizador hacia arriba y afuera, hacia el canto externo del ojo, empleando la mano contralateral a la nariz a nebulizar; tras la aplicación el paciente debe mantener el cuello en hiperextensión de 20 a 30 segundos.
- Para la administración del corticoide en gotas nasales: el paciente debe estar en posición de decúbito supino con el cuello superextendido, y después de administrado en una fosa nasal permanecer en esta posición 2 minutos. Repetir la misma maniobra con la otra fosa nasal.
- Los glucocorticoides orales se necesitan raramente. Solamente en la rinitis alérgica severa si no hay respuesta al tratamiento. A pesar de su efectividad no deben utilizarse por sus efectos adversos.
- No existe mayor diferencia en eficacia entre los corticoesteroides intranasales que actualmente se comercializan. Pero, aunque tengan amplios efectos benéficos en pacientes con afecciones alérgicas, siempre debe cuidarse el aspecto de la seguridad del tratamiento con corticoesteroides, sobre todo porque los tratamientos antialérgicos son a largo plazo. En este aspecto existe diferencia en la biodisponibilidad sistémica de los corticoesteroides intranasales. La mayor biodisponibilidad aumenta la posible repercusión sistémica de un esteroide. En pacientes con glaucoma se ha documentado aumento en la presión intraocular con la aplicación de corticoesteroides intranasales, que debe vigilarse cuidadosamente.



#### CROMONAS:

- Tanto el ketotifeno, como el cromoglicato de sodio y el Nedrocromil sódico son excelentes profilácticos, pero tienen eficacia limitada, se requieren varias dosis al día y deben administrarse por periodos prolongados.

- Pueden ser usado por vía ocular, intranasal y oral.

#### DESCONGESTIONANTES:

- Son agonistas alfa adrenérgicos que producen vasoconstricción nasal, reduciendo así el volumen sanguíneo en los sinusoides venosos.
- En obstrucción nasal intensa siempre menos de 10 días.
- De forma ocular, intranasal y oral.
- Se deben usar solo en combinación con un medicamento que reduzca la inflamación alérgica (por ejemplo, corticoesteroide intranasal) para evitar el efecto de rebote y la rinitis medicamentosa durante 3 a 5 días.
- Los descongestivos tópicos o sistémicos están contraindicados en pacientes con hipertensión y mujeres embarazadas.

#### ANTILEUCOTRIENOS:

- Son medicamentos nuevos en la rinitis alérgica. Modulan la inflamación y tienen una eficacia comparable con los antihistamínicos orales.
- Pueden ser de beneficio como tratamiento agregado al antihistamínico o corticoesteroide intranasal.

#### ANTICOLINÉRGICOS:

- Solamente son aplicables para reducir la secreción nasal. De forma tópica.

#### ANTICUERPO ANTI IgE:

- Omalizumab (rhuMab-E25) (*Xolair*). La terapia con anticuerpos monoclonales anti IgE previene la liberación de mediadores bloqueando la interacción de los alérgenos con la IgE en la superficie de mastocitos y basófilos. Muy costosa.

### TRATAMIENTO SEGÚN GRADOS DE SEVERIDAD:

#### EN RA INTERMITENTE LEVE

- Antihistamínicos H1 por vía oral o tópico nasal.
- Antileucotrieno por vía oral.
- Descongestionante por vía oral o tópico nasal.

#### EN RA INTERMITENTE MODERADA Y PERSISTENTE LEVE

- Antihistamínicos no sedantes Anti-H1 por vía oral o tópico nasal.
- Antileucotrieno por vía oral.

- Corticoide por vía oral o tópico nasal.
- Descongestionante por vía oral o tópico nasal ≤ a 10 días.
- Cromona por vía tópica

EN RA PERSISTENTE MODERADA O GRAVE

#### PRIMERA LÍNEA DE TRATAMIENTO

- Corticoide por vía tópico nasal.
- Antihistamínicos.
- Antileucotrieno.

Reevaluación entre 2 a 4 semanas si no existe mejoría:

- Añadir o aumentar corticoide por vía tópico nasal
- Ipratropiun por vía tópico nasal. (Si rinorrea)
- Descongestionante. (Si obstrucción)
- Corticoide por vía oral.



#### OTRAS ALTERNATIVAS DE TRATAMIENTO

Sin estudios que avalen las evidencias **aún**.

Debe tenerse cuidado con las interacciones medicamentosas, cuando se utilicen plantas medicinales.

- Terapia psicológica.
- Medicina natural y tradicional.
- Acupuntura.
- Homeopatía.

#### CRITERIOS DE REMISIÓN (A la ASS)

- Rinitis complicadas previa valoración del ORL por el alergólogo asignado del Área de Atención.

#### REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

1. Lewith GT, Watkins A D, Hyland M E, Shaw S, Broomfield J A, Dolan G, et al. Use of ultramolecular potencies of allergen to treat asthmatic people allergic to house dust mite: double blind randomised controlled clinical trial. *BMJ*. 2002; 324(7336):520.
2. Bachert C. Comorbidity in Allergic Rhinitis. *ACI Int*. 2002; 14(1):40-1.
3. Balziskueta E, Encabo B, Gaminde M, Gutiérrez A, Gracia L, Gurrutxaga A, Sakona L. Protocolos de Rinitis. *Farmacia Profesional*[Internet]. 2002[citado 9 Mar 2016];16(3):[aprox. 10 p]. Disponible en: <http://www.elsevier.es>
4. Pérez M L, Ortega A, Macías V. Guías de consulta “Manejo y Prevención de Variadas Enfermedades Alérgicas”. 2da edición. Cienfuegos: Ed. Damují; 2003.
5. Pérez-Pacaréu M L. Manual de Laboratorio en Alergología. Técnicas in vivo. Cienfuegos: Ed. Damují; 2004.
6. Martínez R, Toledo R F, Negro J M, Ramírez M, Mérida C. ¿Son útiles los fármacos antileucotriénicos en el tratamiento de la rinitis alérgica?. *Alergol Inmunol Clin*. 2004; 19: 221-30.
7. Villar M, Sánchez A, Panadés L E, Domínguez M, Figuerola A, Arias L, Albesún O. *Otorrinolaringología*. La Habana: ECIMED; 2004.
8. Bousquet J, Van Cauwenberge P, Bond C, Bonini S, Bousquet H, Canonica G W, et al. Management of Allergic Rhinitis. Symptoms in the pharmacy. *ARIA in the pharmacy. Allergic Rhinitis and its impact on ASTHMA. ARIA Pharm Guide*[Internet]. 2006 [citado 6 Jun 2006];8(5): [aprox. 26 p]. Disponible en: <http://www.whiar.org>
9. Dykewicz M S, Hamilos D L. Rhinitis and sinusitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2010; 104(2): 103-15.
10. Brożek J L, Bousquet J, Baena C E, Bonini S, Canonica G W, Casale T B, et

- al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma. ARIA Pharm Guide[Internet]. 2010[citado 9 Ago 2010];10:[aprox. 153 p]. Disponible en: <http://www.whiar.org>
11. Martín M A. Rinitis alérgica. En: Tratado de Alergología pediátrica. 2ª Ed. Barcelona: Ergon; 2011. p. 155-66.
  12. Abbas A K, Lichtman A H, Pillai S. Respuestas inmunitarias dependientes de la IgE y enfermedades alérgicas. En: Inmunología celular y molecular. 7ma ed. Madrid: Elsevier; 2012. p. 425-44.
  13. Abbas A K, Lichtman A H and Pillai S. Técnicas de laboratorio usadas con frecuencia en inmunología. Apéndice IV. En: Inmunología celular y molecular. 7ma ed. Madrid: Elsevier; 2012. p. 513-26.
  14. Aguilar D. Rinitis Alérgica. Parte II. Manifestaciones de la enfermedad alérgica en los diferentes aparatos y sistema. Sección B. Nariz y Oídos. En: Méndez J I, Huerta J G, Bellanti J A, Ovilla R, Escobar A. Alergia. Enfermedad multisistémica. Fundamentos básicos y clínicos. Madrid: Editorial Panamericana; 2012. p. 99-104.
  15. Caballer B, Rodríguez M, Fraj J, Cerecedo I, Antolín-Amérigo D, Colás C. Allergic rhinitis and its impact on work productivity in primary care practice and a comparison with other common diseases: the Cross-sectional study to evaluate work Productivity in allergic Rhinitis compared with other common Diseases (CAPRI) study. [Am J Rhinol Allergy](#). 2012; 26(5):390-4.
  16. Guardia P, Moreno C. Las vacunas contra la alergia o inmunoterapia. In: Zubeldía J M, Baeza M L, Jáuregui I, Senent C J. Libro de las enfermedades alérgicas de la fundación BBVA. Bilbao: Fundación BBVA, 2012. p.121-28.
  17. Konno S, Hizawa N, Fukutomi Y, Taniguchi M, Kawagishi Y, Okada C, et al. The Prevalence of rhinitis and its association with smoking and obesity in a nationwide survey of Japanese adults. *Allergy*. 2012; 67:653-60.
  18. Valero A, Sánchez J. La rinitis y la rinoconjuntivitis. In: Zubeldía J M, Baeza M L, Jáuregui I, Senent C J. Libro de las enfermedades alérgicas de la fundación BBVA. Bilbao: Fundación BBVA, 2012. p.121-8.
  19. Canonica G W, Ansotegui I J, Pawankar R, Schmid P, Van Hage M, Baena C E, et al. A WAO - ARIA - GA2LEN consensus document on molecular-based allergy diagnostics. *World Allergy Org J* [Internet]. 2013[citado 3 Oct 2013];6:[aprox. 17 p]. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1186/1939-4551-6-17>
  20. Eifan A, Calderon M, Durham S. Allergen immunotherapy for house dust mite: clinical efficacy and immunological mechanisms in allergic rhinitis and asthma. *Expert Opin Biol Ther*. 2013; 13(11): 1543-56.
  21. Corren J, Baroody F M, Pawankar R. Allergic and Nonallergic Rhinitis. In: Adkinson N F, Bochner B F, Burks AW, Busse W W, Holgate S T, Lemanske R F, O'Hehir R E. eds. Middleton's: Allergy: Principles and Practice. 8 ed. Philadelphia, PA: Elsevier Mosby; 2014. p. 664-680
  22. Deliu M, Belgrave D, Simpson A, Murray C S, Kerry G, Custovic A. Impact of rhinitis on asthma severity in school-age children. *Allergy*. 2014; 69: 1515-21.
  23. Hahm M-I, Chae Y, Kwon H-J, Kim J, Ahn K, Kim W-K, et al. Do newly built homes affect rhinitis in children? The ISAAC phase III study in Korea. *Allergy*. 2014; 69: 479-487.
  24. Larenas D, Mayorga-J L, Sánchez A, Ramírez A, Medina M, Figueroa M A, et al. ARIA México 2014 Adaptación de la

- Guía de Práctica Clínica ARIA 2010 para México. *Rev Alerg Méx.* 2014; 61(S1): S3-116.
25. Peters A T, Spector S, Hsu J, Hamilos D L, Baroody F M, Chandra, et al. Diagnosis and management of rhinosinusitis: a practice parameter Update. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2014; 113: 347-85.
  26. Yilmaz O, Bakirtas A, Ertoy Karagol H I, Topal E, Demirsoy MS. Allergic rhinitis may impact the recovery of pulmonary function tests after moderate/severe asthma exacerbation in children. *Allergy.* 2014; 69: 652-7.
  27. Calderon M A, Linneberg A, Kleine-Tebbe J, Blay F, Hernández D, Virchow JC, Demoly P. Respiratory allergy caused by house dust mites: What do we really know? *J Allergy Clin Immunol.* 2015; 136(1):38-48.
  28. Sánchez J M, Cardona R. Asma y rinitis alérgica. In: Rojas W, Anaya J M, Aristizábal B, Cano L E, Gómez L M, Lopera D. *Inmunología de Rojas.* 17ma ed. Medellín: Colombia Médica; 2015. p. 432-43.
  29. Kowalski M L, Ansotegui I, Aberer W, Al-Ahmad M, Akdis M, Ballmer-Weber B K, et al. Risk and safety requirements for diagnostic and therapeutic procedures in allergology: World Allergy Organization Statement. *World Allergy Org J.* 2016; 9(33): 01-42.
  30. [Meltzer](#) E, Wallace D, Dykewicz M, Shneyer L. Minimal Clinically Important Difference (MCID) in Allergic Rhinitis: Agency for Healthcare Research and Quality or Anchor-Based Thresholds? *J Allergy Clin Immunol: In Practice.* 2016; 4(4): 682-88.
  31. Roger AE, Campillo A, Torres M C, Millan C, Jáuregui I, Mohedano E, et al. Reduced work academic performance and quality of life in patients with allergic rhinitis and impact of allergen immunotherapy. *Allergy Asthma Clin Immunol.* 2016; 12: 40.
  32. Bozek A. Pharmacological Management of Allergic Rhinitis in the Elderly. *Drugs Aging.* 2017; 34: 21-8.
  33. Cardona V, Luengo O, Labrador M. Immunotherapy in allergic rhinitis and lower airway outcomes. *Allergy.* 2017; 72: 35-42.
  34. Mancilla E, González E, Medina A, Barnica R. Prevalencia de rinitis alérgica y de sus síntomas en la población escolar de Cuernavaca, Morelos, México. *Rev Alerg Mex.* 2017; 64(3): 243-49.
  35. Pocket Guide for Asthma Management and Prevention (for Adult and Children Older than 5 Years) Global Initiative for Asthma. A Pocket Guide for Health Professionals. Update 2017. Based on the Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Disponible en: <http://www.ginasthma.org>



## GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA PARA EL TRATAMIENTO DEL ASMA BRONQUIAL ALÉRGICA:

### ASMA BRONQUIAL ALÉRGICA

#### DEFINICIÓN:

El asma es una enfermedad heterogénea, usualmente caracterizada por inflamación crónica de las vías aéreas. Esta es definida por una historia de síntomas respiratorios tales como sibilancias, dificultad respiratoria, opresión torácica y tos que es variable en el tiempo y en intensidad y que cursa con una limitación variable del flujo de aire expiratorio. Estas variaciones a menudo son desencadenadas por factores como el ejercicio, exposición a alérgenos, exposición a irritantes, cambios en el tiempo o

infecciones virales.

## EPIDEMIOLOGÍA:

- El asma es una común enfermedad respiratoria que afecta entre el 1 % y el 18 % de la población de diferentes países. (GINA 2017)
- Se sitúa entre las 10 enfermedades que con más frecuencia afectan al hombre por lo que es considerada un problema global de salud y se considera que alrededor de 300 millones de personas sufren de asma en todo el mundo.
- Esta enfermedad es considerada ya una epidemia.
- Tiene una variación importante de un país a otro, siendo la más común de las afecciones crónicas entre adultos y niños en el mundo desarrollado y la entidad con mayor letalidad de todas las enfermedades alérgicas.
- Los índices de prevalencia de la enfermedad han ido aumentando, en promedio, un 50 % por década y se conoce que más del 5 % de la población de las sociedades industrializadas padecen de asma.
- Dos grandes estudios, el *European Community Respiratory Health Survey* (ECRHS) que estudió población adulta joven y el *Internacional Study on Asthma and Allergies in Children* (ISAAC) que estudió población infantil han puesto de manifiesto una gran variabilidad en la distribución espacial del asma. En Europa, según los datos del ECRHS, la prevalencia de asma actual varía de 8 % en Reino Unido, a 5 %, en Irlanda y 2 % en Grecia, mientras que en Australia y Nueva Zelanda esta cifra alcanza el 11 %. El ISAAC, realizado en niños entre 13 y 14 años de 56 países, analizó la prevalencia de asma actual (síntomas de asma en los 12 meses previos) encontrando que el Reino Unido, Nueva Zelanda y Australia fueron los países con cifras más altas entre el 20 y el 35 %.
- Un análisis de los datos del ISAAC obtenidos en Latinoamérica indica que en ciudades como Porto Alegre (Brasil), San José (Costa Rica), Santiago (Chile) y Ciudad de Panamá, la prevalencia de asma es mayor del 10 %.
- Es más frecuente en niños lo que se atribuye al hecho de poseer un menor tamaño de la vías aéreas. Los niños asmáticos, a menudo experimentan una discapacidad más severa como consecuencia del asma y sufren hospitalizaciones más frecuentes que el resto de los niños.
- Está estimado que entre el 7 al 9 % de las personas adultos mayores pueden padecerla.
- Por sexo la prevalencia en población no varía pero antes de los 15 años es más frecuente en varones y después de esta edad en hembras. El sexo femenino no solo tiene mayor frecuencia, sino que muestra episodios más severos. Es mayor el riesgo de morir en el sexo femenino.
- Se produce con una frecuencia cinco veces mayor en pacientes de raza negra que en blancos. La raza negra es más propensa a tener una mortalidad mayor.
- Los factores ambientales actúan de forma muy variada, con mayor morbilidad en zonas urbanas que en rurales.
- Es una enfermedad crónica, debilitante, que invalida al enfermo para realizar su vida normal y sufrimiento por la expectativa de tener una crisis y la agonía por la disnea. Constituye una de las principales causas de visita a los servicios de urgencias en Cuba y el mundo. El asma representa la causa de ingreso hospitalario más frecuente en niños y es la enfermedad crónica que determina más ausentismo escolar. El asma provoca la pérdida de casi tres millones de días de trabajo cada año. Los costos en todo el mundo por asma son superiores que VIH/sida y tuberculosis combinados.
- En Cuba constituye también un problema de salud. En 1973, en un estudio nacional, se planteó una prevalencia de asma en la población total de 8,2 %. Fue de 8,5 % en áreas urbanas y 7, 5 % en áreas rurales. Observándose valores superiores a la media nacional en zonas marítimas e inferiores en zonas montañosas. En el estudio de ISAAC su prevalencia alcanzó hasta un 15 % en la infancia y un 10 % en los adultos. En el grupo de edad de 6 a 7 años la prevalencia actual de sibilancia se observó en un 31, 6 % mientras que para el grupo de edad entre 13 a 14 años fue de 17,8 % así como la prevalencia de síntomas severos de asma fue mayor de 7,5 % para ambos grupos. En un estudio según la dispensarización en el 2011 se detectó una prevalencia de 9,2 %. Según las Estadísticas de Salud en Cuba en el momento actual, la incidencia global por asma, tiene una tendencia descendente en las últimas décadas, cerrando

para el 2016 con una tasa de 1,0 por 1000 hab contrastando con una tendencia ascendente de la prevalencia de asma según dispensarización con una tasa de 92.6 por 1000 hab. En relación a la prevalencia por grupos de edad, entre 5 a 24 años se se observa una tasa mayor a 120.0 por 1000 hab. en la última década, observándose similar comportamiento para el grupo de edad de 60 a 64 años, lo que nos hace pensar en un asma envejecida dado el envejecimiento poblacional de nuestro país, lo que siguiere el incremento de las investigaciones en este sentido.

- La Letalidad por asma en el mundo mostró una tendencia a aumentar en la mayoría de los países en la década de los 80. En los últimos años, se ha observado una disminución de esta por asma sin que exista una explicación clara de este comportamiento.
- En Cuba según las Estadísticas de Salud en el momento actual, la letalidad por asma, tiene una tendencia descendente en las últimas décadas, cerrando para el 2016 en 0.03 %, así como con una mortalidad global por asma de 2.2 por 100,000 hab.

### **CARACTERÍSTICAS BÁSICAS:**

- Obstrucción de las vías aéreas que es reversible pero no completamente en algunos pacientes.
- Inflamación de las vías aéreas.
- Aumento de la hiperreactividad a diversos estímulos.

### **ETIOLOGÍA:**

#### **CLASIFICACIÓN ETIOLÓGICA DEL ASMA:**

- Extrínseca. (Alérgica)(casi el 80 % de los casos)
- Intrínseca. (No Alérgica)
- Ocupacional. (Exposición a un agente en el entorno laboral) (Entre 1 a 2 %)

#### **FACTORES QUE INFLUYEN EN EL DESARROLLO Y EXPRESIÓN DEL ASMA:**

#### **FACTORES DEL HUESPED:**

#### **FACTORES GENÉTICOS**

- Genes que predisponen a la atopia.
- Genes que predisponen a la hiperreactividad de

la vía aérea.

- Obesidad.
- Sexo. (Género)
- El asma bronquial se clasifica como una enfermedad multifactorial, con acciones de múltiples genes e influencia ambiental.
- Se ha estudiado la participación del brazo largo de los cromosomas: 5q, 6p21, y 11q13.

#### **ELEMENTOS QUE DEFINEN FENOTIPO**

- Edad: Lactantes, Preescolares, Escolares y Adolescentes
- Gravedad

#### **FACTORES QUE PRECIPITAN LOS SÍNTOMAS DEL ASMA:**

#### **FACTORES AMBIENTALES.**

- Alérgenos intradomiciliarios: Ácaros, cucarachas, epidermis de animales domésticos, (perros, gatos, ratones), hongos anemófilos.
- Alérgenos extradomiciliarios: Ácaros, pólenes, hongos anemófilos, levaduras.
- Infecciones (predominantemente virales)
- Senbilizantes ocupacionales.
- Tabaquismo. Humo del tabaco: Fumador pasivo y fumador activo.
- Contaminación ambiental (Intra o extradomiciliaria). Urbanización. Industrialización.
- Cambio climático. Condiciones atmosféricas: aire frío, humedad elevada, tormentas.
- Irritantes inespecíficos.
- Ejercicio físico.
- Fármacos: Aspirina, AINES, betabloqueadores
- Factores emocionales.
- Reflujo gastroesofágico.
- Rinosinusitis.
- Estilo y condiciones de vida. Dieta. Sedentarismo.

#### **ETIOPATOGENIA:**

El asma responde a un mecanismo inmunológico de hipersensibilidad dependiente de anticuerpo. (Inmunoglobulina E) (IgE).

El paciente atópico se sensibiliza a los alérgenos transportados por el aire o por vía digestiva.

- Aereoalérgenos: (Acaro de polvo de casa, espora de hongos anemófilos, epidermis de

animales domésticos, pólenes, entre otros).

- Trofoalérgenos: (Lácteos, pescado, huevo, granos, cereales, entre otros)

Ante una nueva exposición, se une el alérgeno a la IgE presente en los mastocitos del epitelio bronquial con la consiguiente liberación de mediadores originando el proceso inflamatorio inmunológico que la caracteriza.

Muchas células juegan un importante papel e intervienen en la respuesta inflamatoria como los mastocitos, los eosinófilos, los neutrófilos, los linfocitos T, las plaquetas, entre otras. Estas son capaces de elaborar gran cantidad de citocinas como las interleucinas (IL) IL-1, IL-3, IL-5 y IL-8 y juegan un papel importante en la fase tardía del asma.

Los mastocitos además son responsables de liberar los mediadores de la respuesta asmática tales como: la histamina, los prostanoideos; las prostaglandinas y los tromboxanos, los leucotrienos y el factor activador plaquetario (PAF).

El asma está asociada a la predisposición atópica, proceso capaz de producir niveles altos de anticuerpo IgE, a partir de los linfocitos B que a su vez son controlados por los linfocitos T en su acción proinflamatoria con la liberación de citoquinas.

La IgE interviene en la respuesta asmática inmediata y tardía, el incremento de la hiperreactividad bronquial y el flujo de eosinófilos en la luz de las vías aéreas ante la exposición alérgica.

Los linfocitos T por su parte se dividen en subtipos de acuerdo al tipo de citoquinas que producen: Los linfocitos Th<sub>1</sub> que liberan IL2 estimulando la producción de IFN Gamma que inhibe la síntesis de IgE y la activación de linfocitos B y los linfocitos Th<sub>2</sub> que segregan IL4, IL6, IL9, IL13, IL16 responsables del mecanismo de hipersensibilidad alérgico.

En esencial la IL4, citoquina central en la respuesta alérgica, promueve la producción de células B para la síntesis de IgE, regulan la expresión de las células de adhesión vascular moléculas 1 y controlan los niveles de expresión de la IgE.

Por otra parte la descamación y denudación del epitelio bronquial, con metaplasia de células

escamosas y gran hiperplasia de células de Globlet, facilitan la trasudación de plasma entre las células y la luz bronquial. El epitelio es capaz también de producir citocinas: IL-1, IL-6 e IL-8, para prolongar la vida de los eosinófilos, activar neutrófilos y macrófagos; generar NO y endotelina.

Se producen además radicales libres de oxígenos: Los aniones superóxido liberados por las células inflamatorias que contribuyen al daño epitelial así como óxido nítrico (NO)

Paralelo al proceso inflamatorio crónico y daño del epitelio bronquial hay un proceso de reparación que resulta con cambios estructurales y funcionales ocurriendo lo que se conoce como remodelado de las vías aéreas.

En resumen estrechamiento excesivo de las vías aéreas por:

- Constricción del músculo liso.
- Hiperreactividad bronquial.
- Remodelado de la pared.
- Secreciones intraluminales.

### **FISIOPATOLOGÍA:**

En el asma a nivel del árbol bronquial se produce hipertrofia, hiperplasia y depósitos de colágeno. Esto ocasiona que se produzca contracción del músculo liso bronquial, vasodilatación y edema, con aumento de las secreciones mucosas y presencia de eosinofilia.

### **FACTORES IMPLICADOS**

- Atopia
- Anomalías inmunológicas
- Inmunidad de células T
- Inflamación bronquial
- Inflamación nasal
- Células inflamatorias
- Epitelio
- Remodelación de la vía aérea
- Obstrucción de la vía aérea
- Hiperreactividad

En el asma bronquial pueden considerarse tres fases:

- LA FASE TEMPRANA: donde se presenta el broncoespasmo.
- LA FASE TARDÍA: aparece el edema e

### hiperreacción

- LA FASE CRÓNICA: donde se establece ya el remodelado de la vía aérea con daño epitelial

La penetración de calcio a la célula es el mediador fundamental del broncoespasmo, conjuntamente con la liberación de las reservas citoplasmáticas. El inositol trifosfato juega un papel importante.

La histamina inicia sobre los receptores H2 de las glándulas mucosas la producción excesiva de mucus, pero con alteraciones de las glicoproteínas que espesan el mucus.

La crisis aguda de asma bronquial se caracteriza por una obstrucción reversible al flujo aéreo, producida por la broncoconstricción e inflamación de la pared de la vía aérea.

Este mecanismo es inducido o no por estímulos inmunes.

Se traduce en disminución de la capacidad vital forzada (CVF) y del flujo espiratorio forzado en un segundo (FEV1); así como del flujo pico espiratorio máximo (PERFR).

Por lo que se requiere una espiración activa, por la gran resistencia al flujo aéreo espiratorio, con aumento del trabajo respiratorio y de la energía empleada en la respiración. Cuando la resistencia al flujo espiratorio se hace muy importante, se empieza a retener aire en el pulmón, lo que lleva al aumento de los volúmenes residuales, el volumen residual, la capacidad funcional residual y la capacidad pulmonar total. Esa afectación de los volúmenes pulmonares, durante las exacerbaciones de la crisis asmática, se cree se deban a la disminución de la elasticidad del pulmón y a que el aire está atrapado más allá de la obstrucción. La que siempre está disminuida es la capacidad vital.

La HRB está representada por el aumento del tono del músculo liso bronquial, en respuesta a estímulos, tanto alérgicos como no alérgicos, tales como: el frío, el humo de cigarrillos, irritantes ambientales, ejercicios físicos (carrera, ciclismo, etc.) y algunos fármacos.

### CUADRO CLÍNICO:

El asma es una enfermedad crónica que evoluciona por crisis y periodos intercrisis, los síntomas se presentan de forma recurrente con

predominio nocturno o de madrugada. Se acompaña en el 70 a 90 % de los casos de signos de rinitis.

### SINTOMAS:

- Disnea espiratoria.
- Sibilancia a predominio espiratorio con espiración alargada.
- Sensación de opresión torácica. No relacionada con la gravedad.
- Tos: puede presentarse al inicio de la crisis como tos irritativa e incluso ser el único síntoma sobre todo en niños
- Expectoración acuosa. (al ceder el cuadro agudo)
- Fatiga.
- Confusión. (Signo de alarma)
- Letargia. (Signo de alarma)
- Limitación variable del flujo aéreo espiratorio.

### SIGNOS:

- Tórax hiperinsuflado.
- Taquipnea.
- Taquicardia.
- Estertores roncós.
- Estertores sibilantes.
- Tiraje intercostal.
- Cianosis. (Signo de alarma)
- Silencio auscultatorio. (Signo de alarma)

### PAUTAS DE SÍNTOMAS RESPIRATORIOS QUE CARACTERIZAN AL ASMA:

- Más de un síntoma (sibilancia, respiración corta, opresión torácica, tos, especialmente en adultos).
- Síntomas que a menudo empeoran en la noche o temprano en la mañana.
- Síntomas que varían en el tiempo o en intensidad.
- Síntomas que son desencadenados por el ejercicio, exposición a un alérgeno, exposición a irritantes, cambios en el tiempo, risas, contaminantes ambientales como el humo de los carros, humo del cigarro o olores fuertes y una infección viral.

### DIAGNÓSTICO:

El diagnóstico es eminentemente clínico y se evidencia a través de las pruebas de función pulmonar.

- Se apoya con la historia clínica alergológica: Anamnesis.
  - Antecedentes personales y familiares
  - Frecuencia y gravedad de los síntomas
  - Patrón de los síntomas
  - Confirmación de sibilancias por el médico
  - Relación causal
  - Patrón de sueño
  - Exacerbaciones
  - Síntomas nasales
- Exploración física.
- Análisis de laboratorio.
- Exploración radiológica.
- Pruebas cutáneas.
- Pruebas de función pulmonar. Tanto la espirometría como el pico espiratorio máximo (PEF) proporcionan una idea de la gravedad de la obstrucción al flujo de aire, de su reversibilidad, de su variabilidad y proporcionan la confirmación del diagnóstico de asma.
- Pruebas de provocación bronquial.
- Broncoscopia con biopsia. (Investigación)

La frecuencia y gravedad de los síntomas varía mucho de un paciente a otro y según el momento para cada paciente. Lo característico en el asma es la naturaleza episódica, variable e intermitente de la presentación de estos síntomas los cuales pueden tener diferentes grados de severidad y presentarse aislados o en diversas combinaciones. Algunos asmáticos refieren episodios ocasionales, breves y leves, mientras que otros presentan tos y sibilancias la mayor parte del tiempo. En algunos casos la tos persistente es el único síntoma de asma, con ocasionales exacerbaciones graves. Un rasgo adicional es su presentación o empeoramiento durante la noche o con algunos factores precipitantes.

Los conceptos de gravedad y control se utilizan de la siguiente forma en el tratamiento del asma:

Determinación de la gravedad antes de comenzar el tratamiento.

- En la presentación inicial de la enfermedad, si el paciente no está recibiendo tratamiento de mantenimiento se debe valorar la gravedad (ver clasificación) y utilizarla como guía para elegir el tratamiento farmacológico y tomar otras decisiones terapéuticas. Una vez que el paciente está siendo tratado, la gravedad se

determina en función de los requerimientos mínimos de medicación para mantener el control.

Evaluar el control para ajustar el tratamiento:

- Una vez que se inicia el tratamiento del asma, el manejo clínico y terapéutico de la enfermedad debe dirigirse a lograr y mantener el control. Por lo tanto, el grado de control determinará las decisiones sobre el tratamiento de mantenimiento y el ajuste de dosis.
- Se utiliza la evaluación para el control del asma, además el cuestionario para control del asma (ACQ) o el test para el control del asma (ACT).



## CLASIFICACIONES DEL ASMA:

### CLASIFICACIÓN SEGÚN LA GRAVEDAD DEL ASMA:

Se divide en cuatro categorías:

- Intermitente.
- Persistente leve, moderada y grave.

El asma se ha clasificado habitualmente en función de la gravedad, aunque esta característica es difícil de valorar, especialmente cuando el paciente ya está recibiendo tratamiento antiinflamatorio.

La gravedad del asma es una propiedad intrínseca de la enfermedad que refleja la intensidad de las anomalías fisiopatológicas. Hay que tener en cuenta que la gravedad del asma implica tanto la intensidad del proceso como la respuesta al tratamiento.

La gravedad no es una característica del asma necesariamente constante, sino que puede variar a lo largo del tiempo (en meses o años), por lo que es necesario reevaluarla periódicamente.

La clasificación del asma en función de la gravedad es útil en la **evaluación inicial** de un paciente con asma porque la elección del tratamiento, las dosis y la pauta de tratamiento dependen de la gravedad de la enfermedad.



## EVALUACIÓN DEL CONTROL DEL ASMA:

El control del asma es el grado en el que las manifestaciones del asma están ausentes o se ven reducidas al máximo por las intervenciones terapéuticas y se cumplen los objetivos del tratamiento. Refleja en buena medida la idoneidad del tratamiento para el asma. El mal control se asocia fuertemente con un aumento en el riesgo de exacerbaciones.

Tiene dos componentes: Control de los síntomas y riesgo de resultados adversos.

### CLASIFICACIÓN SEGÚN EL CONTROL:

El asma se clasifica en función del grado de control en:

- Asma bien controlada.
- Asma parcialmente controlada.
- Asma no controlada.

### SE DEFINE UN BUEN CONTROL CLÍNICO DEL ASMA COMO:

- No síntomas diurnos. (< 2 veces/semana).
- No limitaciones de actividades diarias.
- No síntomas nocturnos.
- No necesidad de medicación de rescate. (< 2 veces/semana).
- Pruebas funcionales respiratorias normales.
- No reagudizaciones.

### CRITERIOS CLÍNICOS DE CONTROL:

- Mínimos síntomas crónicos.
- No limitación a actividad habitual.
- Mínimas exacerbaciones.
- Ausencia a visitas de urgencias.
- Función pulmonar normal o cerca.
- Variación del PEF < 20 %.
- Mínimo uso de medicación de rescate.
- Mínimos efectos adversos farmacológicos.

### RECOMENDACIONES PARA EL CONTROL:

- Determinar el nivel de control mediante visitas

médicas regulares de seguimiento que incluyan la espirometría forzada.

- Valorarlo mediante cuestionarios de síntomas (ACT y ACQ).
- En casos individuales mediante la medición de biomarcadores inmunológicos.
- Un monitoreo para mantener el control mediante escalones terapéuticos.



## LABORATORIO:

### EXÁMENES DE LABORATORIO:

1. Exámenes hemáticos. (Observación de eosinofilia)

- . Lámina periférica.
- . Leucograma c/diferencial.
- . Conteo absoluto de eosinófilos.

2. Citología de secreción conjuntival. (Observación de eosinofilia)

- El examen de mayor sensibilidad en este caso.

La eosinofilia es frecuente. En muchos pacientes asmáticos el grado de eosinofilia se correlaciona con la gravedad del asma.

1. Dosificación de IgE sérica total. Nos ayuda a precisar el diagnóstico.

1. Determinación de IgE específica.

- Establece el diagnóstico.
- La determinación de IgE específica en sangre frente a alérgenos es menos sensible que el Prick test y se realiza en caso de pruebas cutáneas no valorables (dermografismo, lesiones cutáneas, toma de antihistamínicos, etc) o para completar el diagnóstico.

### EXÁMENES QUE SE CONSIDERAN MARCADORES DE LA INFLAMACIÓN:

- 1. Examen de esputo. (Observación de

eosinofilia o bacterias). Citológico y Gram.

- En un paciente con asma no complicada, el esputo es muy característico: viscoso, gomoso y blanquecino. Microscópicamente se observan muchos eosinófilos, con frecuencia dispuestos en sábanas, y también se pueden reconocer los gránulos de los eosinófilos liberados por las células rotas en toda la extensión del esputo. Son frecuentes los cristales elongados de forma piramidal denominados cristales de Charcot-Leyden que se originan en los eosinófilos. Cuando existe una infección bacteriana, puede ser amarillento, sobre todo en adultos y predominan las células polinucleares y la presencia de bacterias.

2. Medición de la concentración de óxido nítrico en aire exhalado o el análisis del aire espirado (limitado a investigación)

- La fracción de óxido nítrico exhalado (FENO) mide de forma no invasiva la inflamación eosinofílica de las vías aéreas. El procedimiento de determinación ha sido estandarizado y, aunque existe cierta discrepancia entre estudios, su límite superior de la normalidad se sitúa entre 20 y 30 ppb. Alcanza una elevada sensibilidad y especificidad para el diagnóstico de asma en no fumadores que no utilizan glucocorticoides inhalados, especialmente si se asocia a un FEV<sub>1</sub> reducido. Sin embargo, un valor normal de FENO no excluye el diagnóstico de asma, especialmente en personas no atópicas.

#### EXÁMENES IMAGENOLÓGICOS:

##### 1. Rayos X de tórax.

- Los hallazgos varían desde una radiografía normal a hiperinsuflación pulmonar. Se suele producir un incremento de las sombras pulmonares, sobre todo en los casos crónicos. Son frecuentes las atelectasias, sobre todo en el lóbulo medio derecho, en niños, que pueden recidivar. Las zonas pequeñas de atelectasia segmentaria, que se suelen observar en las exacerbaciones, se pueden confundir con neumonitis, aunque su rápida desaparición debe sugerir una atelectasia.

##### 2. Radiografía o TAC de senos paranasales:

- Para valorar patología sinusal, ya que constituye un factor agravante del asma.

##### 3. TAC de Pulmón:

- Para diagnósticos diferenciales y que se precise descartar proceso tumoral.

#### ELECTROCARDIOGRAFÍA: (EKG)

- (Alteración de la onda P o arritmias)

#### PRUEBAS FUNCIONALES RESPIRATORIAS:

Las principales alteraciones funcionales del asma son: La obstrucción del flujo aéreo, su reversibilidad, la variabilidad y la hiperrespuesta bronquial. La espirometría es la prueba diagnóstica de primera elección.

Los principales parámetros que hay que determinar son:

- La capacidad vital forzada (FVC)
- El volumen espiratorio forzado en el primer segundo (FEV<sub>1</sub>).
- Índice de relación del FEV<sub>1</sub>/FVC
- Positividad del test de broncodilatación. (BD)

Los valores de referencia deben adecuarse a la edad y etnia/raza de cada paciente:

- Un FEV<sub>1</sub> reducido confirma la obstrucción, ayuda a establecer su gravedad e indica un mayor riesgo de exacerbaciones. No obstante, muchos enfermos con asma pueden tener una espirometría con valores en el margen de referencia o incluso con un patrón no obstructivo (restrictivo) por atrapamiento aéreo.
- Espirometría basal: la relación del FEV<sub>1</sub>/FVC % define la obstrucción bronquial considerándose valores normales por encima del 75 % en adultos y del 85 % en niños. La magnitud de la obstrucción se caracteriza a partir del valor del FEV<sub>1</sub>, siendo normal por encima del 80 % del previsto.
- Prueba broncodilatadora (BD): Se demuestra la reversibilidad de la obstrucción si el FEV<sub>1</sub> aumenta un 12 a 15 %, siendo 180-200 ml, respecto del valor basal, 15 minutos después de la inhalación de un broncodilatador (200-400 µg de salbutamol o 1 mg de

terbutalina). Un criterio de broncodilatación alternativo es un aumento del flujo espiratorio máximo (PEF) superior a 60 l/minuto o 20 %.

#### LA MEDICIÓN DEL FLUJO PICO EXPIRATORIO. (FEP)

- La monitorización domiciliaria del FEP: Determinaciones por la mañana y tarde durante 2 a 4 semanas permite ver la variabilidad. Es diagnóstica una variabilidad mayor o igual al 20 %.
- La variabilidad del FEP puede ser calculada con determinaciones 2 veces al día y promediando los valores más altos menos los valores más bajos por 2 semanas.

**PRUEBAS ALÉRGICAS CUTÁNEAS:** (A los alérgenos sospechados).

- Prick test. La prueba cutánea positiva solo indica sensibilización, la trascendencia clínica se establece por la correlación entre exposición al alérgeno y los síntomas.

**PRUEBA DE PROVOCACIÓN BRONQUIAL:** (Investigación)

- PPB Específica: ( Con el alérgeno)
- PPB Inespecífica: la hiperreactividad bronquial inespecífica se determina mediante la inhalación de concentraciones crecientes de sustancias broncoconstrictoras como metacolina, histamina y adenosina. Se considera positiva si el FEV<sub>1</sub> desciende un 20 % o más con una concentración de metacolina igual o inferior a 8 mg/ml. No es específica de asma.
- La provocación bronquial tiene una elevada sensibilidad pero una especificidad limitada, por lo que es más útil para excluir que para confirmar el diagnóstico de asma.

**ANÁLISIS DE GASES EN SANGRE:**

- PO<sub>2</sub>
- PCO<sub>2</sub>

**BRONCOSCOPIA:** (Investigación)

- Broncoscopia por fibra óptica con cepillado, lavado y biopsia de la mucosa bronquial.

Podemos encontrar:

- Evidencias de lesión y muerte celular, con necrosis y descamación de células epiteliales, hacia la luz del bronquio. Hialinización y engrosamiento de la membrana basal celular con colágeno III y IV. El colágeno tipo IV y la laminina son los constituyentes normales de la membrana basal.
- En el lavado bronquial se pueden aislar también: neuropéptidos, sustancia P y betaendorfinas.
- Respuestas vasculares de tipo inflamatorio. Congestión vascular con aumento de vasos sanguíneos por unidad de área.
- Respuesta celular inflamatoria, con infiltrados de eosinófilos, neutrófilos, linfocitos, mastocitos y macrófagos.
- Liberación de los mediadores químicos de la inflamación.
- Proceso de reparación tisular.

#### **DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL:**

- EPOC
- Bronquiectasias
- Bronquitis crónica
- Disfunción de cuerdas vocales
- Otras obstrucciones laríngeas (malformaciones)
- Cuerpo extraño inhalado
- Traqueitis
- Traqueomalasia
- Enfermedades pulmonares intersticiales difusas
- Tumores: Broncopulmonar, laríngeo, traqueal, carcinoide
- Enfermedades cardíacas. Insuficiencia cardíaca izquierda, valvulopatías
- Reflujo gastroesofágico
- Tos farmacológica. (IECAs)
- Tromboembolismo pulmonar
- Disnea psicógena
- Disquinesia ciliar primaria.
- Displasia broncopulmonar.
- Fibrosis quística.

#### **COMPLICACIONES:**

- EPOC
- Enfisema crónico.
- Neumotórax.
- Atelectasia.
- COR pulmonar.
- Neumonía y bronconeumonía.

**TRATAMIENTO:**

(CBMC): Existencia en Cuadro Básico de Medicamentos en Cuba

**CLAVES PARA UN PLAN DE TRATAMIENTO:**

- Proveer una guía de manejo para la educación al paciente asmático.
- Tratamiento para modificar los factores de riesgo y las comorbilidades.
- Establecer estrategias no farmacológicas. Ej: Actividad física.
- Considerar las etapas del tratamiento si no control de síntomas, exacerbaciones, riesgos, adherencia al tratamiento o técnica inhalatoria.
- Considerar la inmunoterapia sublingual en pacientes adultos con rinitis alérgica, con exacerbaciones a pesar del uso de ICS, si el FEV<sub>1</sub> es > 70 % del predicho.

**OBJETIVOS DEL TRATAMIENTO:**

El asma se considera controlada cuando se logran los siguientes objetivos:

**CONTROL ACTUAL**

- Prevenir los síntomas diurnos, nocturnos y tras el ejercicio físico.
- Ausencia o muy pocas crisis.
- Ninguna visita a urgencias.
- Uso de β<sub>2</sub>-agonistas de acción corta no más de 2 días a la semana.
- Sin restricciones en la vida cotidiana y para realizar el ejercicio.
- Variabilidad del flujo espiratorio pico < 20 %.
- Mantener una función pulmonar normal o casi normal.

**RIESGO FUTURO**

- Prevenir las exacerbaciones y la mortalidad.
- Minimizar la pérdida progresiva de la función pulmonar.
- Evitar los efectos adversos producidos por la medicación.

Estos objetivos se logran con:

- Medicación, tratamiento para modificar los factores de riesgo posibles y tratamiento no

farmacológico

El enfoque terapéutico debe contemplar:

- Tratamiento etiológico, tratamiento farmacológico y educación del paciente asmático.

**TRATAMIENTO ESPECÍFICO:**

Es el tratamiento fundamental en las enfermedades alérgicas.

**PREVENIR O EVITAR LOS factores DESENCADENANTES:**

(Evitar el alérgeno)

- Medidas de control ambiental.
- Medidas de control del ácaro del polvo de casa.
- Eliminación de animales del medio.
- Evitar los alimentos implicados en la alergia.
- Control de la polución del aire.
- Evitar medicamentos implicados en la alergia. (ASA, AINEs)
- Evitar el consumo activo y pasivo de fumar.

**INMUNOTERAPIA ALÉRGICO ESPECÍFICA:**

- La inmunoterapia es una forma de intervención terapéutica en la que se administra un extracto alérgico de forma creciente y progresiva con la finalidad de modificar la respuesta inmune del paciente frente al alérgeno.
- Se reconoce como el único tratamiento capaz de modificar el curso de una enfermedad.
- La eficacia de la inmunoterapia utilizando alérgenos inhalantes (Vacunas Valergen) en las enfermedades alérgicas, es un método muy efectivo para su tratamiento en nuestro medio.
- La eficacia de la inmunoterapia utilizando alérgenos inhalantes, en el tratamiento del asma bronquial ha sido demostrada.
- Considerada altamente efectiva en el control de los síntomas del asma bronquial y en la modificación favorable del curso de la enfermedad a largo plazo.
- Se consideran candidatos a inmunoterapia específica aquellos casos con asma bronquial alérgica leve a moderada y para la prevención de otras comorbilidades como la rinitis alérgica.

**TRATAMIENTO INESPECÍFICO:**

## **CONTROL BASADO EN UN CICLO DE TRATAMIENTO:** (GINA 2017)

### EVALUACIÓN DE:

- Los síntomas.
- Las exacerbaciones.
- Los efectos laterales.
- La satisfacción del paciente.
- La función pulmonar.

### AJUSTAR EL TRATAMIENTO A:

- La medicación del asma.
- Las estrategias no farmacológicas.
- Tratar de modificar los factores de riesgo.

### REVISAR LA RESPUESTA:

- Para el diagnóstico.
- El control de síntomas.
- Los factores de riesgo que incluye la función pulmonar.
- La técnica inhalatoria y la adherencia al tratamiento.
- Las preferencias del paciente.

## **GRUPOS DE MEDICACIÓN EN ASMA BRONQUIAL:**

### **MEDICACIÓN DE CONTROL:**

#### ALIVIADORES:

- Beta Adrenérgicos de larga duración. LABA
- Combinados.

#### CONTROLADORES:

- Corticoides orales.

### **MEDICACIÓN DE RESCATE:**

#### BRONCODILATADORES:

- Beta-Adrenérgicos de corta duración. SABA
- Anticolinérgicos
- Teofilinas

### **MEDICACIÓN PREVENTIVA:**

- . Corticoides inhalados. ICS
- . Antileucotrienos. LTRA

- . Inmunoterapia. IT

### **MEDICACIÓN DE CONTROL:**

Debe seleccionarse con base en la severidad del asma, la disponibilidad de los medicamentos, el sistema de prestación de servicios de salud y las circunstancias individuales del paciente.

### **ALIVIADORES:**

### **BRONCODILATADORES:**

#### BETA 2 AGONISTAS DE LARGA ACCIÓN: (LABA)

- Medicamentos de rescate o de rápido alivio, actúan rápidamente para aliviar la broncoconstricción y los síntomas agudos que la acompañan.
- Broncodilatadores de larga duración: Se utilizan junto con los antiinflamatorios para el control a largo plazo de los síntomas, especialmente nocturnos. Producen bronco dilatación prolongada por 12 horas.
- Protegen la vía aérea de la broncoconstricción secundaria a la exposición a alérgenos al ejercicio y a los agentes inespecíficos.
- Regularmente se administran combinados con esteroides inhalados mejorando la función respiratoria y decreciendo en grado significativo las exacerbaciones.



### **CONTROLADORES:**

#### CORTICOSTEROIDES ORALES:

- Son los antiinflamatorios más potentes y efectivos disponibles.
- Para controlar un asma severa que no se estabiliza con otros medicamentos.

- Mejoría clínica sin efectos adversos.
- El tratamiento crónico se justifica en aquellos pacientes que no responden al uso máximo de las demás estrategias terapéuticas o en aquellos pacientes que por otra patología deban tomarlos.
- Por vía sistémica se utilizan en casos de agudizaciones y crónicamente en casos severos de la enfermedad.

### MEDICACIÓN DE RESCATE:

#### BRONCODILADORES:

##### BETA 2 AGONISTAS DE CORTA ACCIÓN: (SABA)

- Reconocidos como los dilatadores más eficaces de la vía aérea.
- Son considerados como la terapia de primera línea para el manejo de las exacerbaciones del asma aguda.
- Alivio de los síntomas durante el tto de mantenimiento.
- Protección del asma inducida por ejercicio.



#### ANTICOLINÉRGICOS:

- Son broncodilatadores de menor potencia que los beta<sub>2</sub> adrenérgicos con inicio de la acción más lenta. Antagonistas específicos de los receptores muscarínicos.
- Constituyen una alternativa en los pacientes con intolerancia a los beta<sub>2</sub> adrenérgicos.
- Debido a que la acción del vago solo interviene parcialmente en los mecanismos que determinan la broncoconsticción en asmáticos, no son medicamentos de elección en este grupo de enfermos, su uso oficial es para la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). Pueden ser asociados con los beta<sub>2</sub> adrenérgicos



#### TEOFILINAS:

- La teofilina es una metilxantina. Es un relajante directo del músculo liso bronquial.
- Su papel en el tratamiento del asma ha declinado probablemente por su gran cantidad de efectos adversos e interacciones medicamentosas, no obstante, debido a su acción inmuno-moduladora ostenta los siguientes beneficios:

- Es un broncodilatador que inhibe significativamente ambas reacciones (inmediata y tardía) y su uso a largo plazo es efectivo en el control de los síntomas, con mejoría de la función pulmonar.

- Su acción prolongada permite un control de los síntomas nocturnos.

- Bajas dosis de teofilinas reducen el requerimiento de esteroides inhalados, con eficacia clínica significativa y disminución de costos.

- La condición económica (bajo costo).

- En niños con trastornos del crecimiento por uso de esteroides.



#### MEDICACIÓN PREVENTIVA:

##### CORTICOIDES INHALADOS:

- Los corticosteroides inhalados se consideran los medicamentos más eficaces para el control a largo plazo del asma persistente. Ofrecen un buen control del asma con un efecto mínimo en el resto del organismo.
- Se debe iniciar la terapia temprana con corticoides inhalados en: Exacerbaciones en los dos últimos años, uso de medicación de rescate tres o más veces por semana, síntomas nocturnos al menos una vez por semana o

- compromiso de la función pulmonar.
- Los inhaladores actuales se encuentran disponibles en cualquiera de estas vías:  
Nebulizadores: De jet y ultrasónicos, inhaladores de dosis medida presurizados (IDMp), IDM activados por la inspiración (Autohaler“) o dispositivos con polvo seco (DPI). Con Propelente clorofluorocarbono (CFC) o Propelente Hidrofluoroalkane (HFA).



- no inducir la liberación de mediadores en estas células.
- Estudios controlados con placebo demuestran que la utilización de AcMo E-25 reduce la respuesta bronquial inmediata y retardada frente al alérgeno y que su utilización puede ser útil en el tratamiento del asma bronquial.
- Ha demostrado reducción en la terapia cortico inhalatoria y constituye una herramienta terapéutica en pacientes no controlados o en pacientes corticoideos dependientes. Su combinación con esteroides inhalados produce una reducción marcada de las exacerbaciones.
- Se trata de una terapia muy costosa.

### ANTAGONISTAS DE RECEPTOR DE LEUCOTRIENOS: LTRA

- Se identifica que las formas bioquímicas denominadas LC4 y LD4 muestran una potencia broncoconstrictora 1000 a 10000 veces mayor que la de la histamina con una duración de acción tres a cinco veces superior.
- Farmacológicamente, hay dos diferentes caminos para bloquear la acción de los leucotrienos: Inhibiendo su producción bloqueando la 5LO o la actividad de FLAP (inhibidor)(zileuton) o por bloqueo de sus receptores (antagonistas).(Zafirlukast, pranlukast y montelukast)



### MONOCLONALES:

ANTICUERPO ANTI IgE: OMALIZUMAB (RHUMAB-E25) (XOLAIR)

- La terapia con anticuerpos monoclonales anti IgE previene la liberación de mediadores bloqueando la interacción de los alérgenos con la IgE en la superficie de mastocitos y basófilos.
- Se ha considerado que el AcMo anti-IgE no anafilactógeno ideal debe tener la capacidad de: bloquear la unión de la IgE a sus receptores, no unirse a IgE fijada a mastocitos y basófilos y

### OTRAS ALTERNATIVAS DE TRATAMIENTO:

(Siempre manteniendo la terapia convencional)

#### MEDICINA NATURAL Y TRADICIONAL:

- Acupuntura.
- Homeopatía.
- Termoplastia

#### FACTORES QUE PREDISPONEN AL ASMA DE RIESGO VITAL: (ARV)

- Episodios previos de ingreso en UCI o intubación/ventilación mecánica.
- Hospitalizaciones frecuentes en el año previo.
- Múltiples consultas a los Servicios de Urgencias en el año previo.
- Trastornos psicológicos o enfermedades psiquiátricas que dificulten la adhesión al tratamiento.
- Comorbilidad cardiovascular.

- **Abuso de agonistas beta 2 adrenérgicos de acción corta.**
- **Instauración brusca de la crisis.**
- **Paciente sin control periódico de su enfermedad.**

#### **CRITERIOS DE REMISIÓN: (A la ASS)**

- **Exacerbaciones con peligro para la vida.**
- **El paciente es considerado ALTO RIESGO ASMÁTICO.**
- **El paciente está clasificado ASMA NO CONTROLADA.**
- **Entidades clínicas complican al asma. ( Pólipos nasales, aspergillosis pulmonar, asma ocupacional)**
- **Está indicada una evaluación diagnóstica adicional. (Test de provocación)**

#### **REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS:**

1. Cuba. Ministerio de Salud Pública. Comisión Nacional de Asma. Programa Nacional de Atención al Asmático. La Habana: MINSAP; 1998.
2. Shrewsbury S, Pyke S, Britton M. Meta-analysis of increased dose of inhaled steroid or addition of salmeterol in symptomatic asthma (MIAS-MA). *BMJ*. 2000; 320: 1368-73.
3. Jarvis B, Markham A. Montelukast: a review of its therapeutic potential in persistent asthma. *Drugs*. 2000; 59(4): 891-28.
4. Kemp J P. Role of leukotrienes in asthma pathophysiology. *Pediatr Pulmonol*. 2000; 30(2): 166-76.
5. American Thoracic Society. Lung function testing: Selection of reference values and interpretative strategies. *Am Rev Respir Dis*. 2001; 144: 1202-18.
6. Eccles M, Rousseau N, Higgings B, Tomas L. For the North of England Asthma Guideline Development Group. Evidence-based guideline on the primary care management of asthma. *Family Practice*. 2001; 18: 223-29.
7. British Thoracic Society. Guidelines for management of asthma. *Thorax*. 2003; 50 (Suppl1): S1-S94.
8. Quanjer PH, Tammeling GJ, Cotes JE, Pedersen OF, Peslin R, Yernault JC. Lung volumes and forced ventilatory flows. Report of Working Party for Standardization of Lung Function Tests. European Community for Steel and Coal. Official Statement of the European Respiratory Society. *Eur Respir J*. 2003; 16(Suppl):5-40S.
9. Pérez M L, Ortega A, Macías V. Guías de consulta "Manejo y Prevención de Variadas Enfermedades Alérgicas". 2da edición. Cienfuegos: Ed. Damují; 2003.
10. Negrin J A. Asma Bronquial. Aspectos básicos para un tratamiento integral según etapa clínica. La Habana: ECIMED; 2004.
11. Fabrè D, Varona P, Suárez R. Prevalencia de asma en adolescentes cubanos por diferentes criterios clínicos. *Rev Alergia Méx*. 2005; 52(3): 132-7
12. Busse W W. Long- and Short-acting  $\beta_2$ -adrenergic agonists. *Arch Int Med*. 2006; 156: 1514-20.
13. Rees J. Asma. Control en Adultos. *BMJ*. 2006; 332: 767-71.
14. Waltraud E, Markus J, von Mutius E. The Asthma Epidemic. *Engl J Med*. 2006; 355: 2226-35.
15. Tweeddale P M, Alexander F, Mc Hardy G J. Short term variability in FEV1 and bronchodilator responsiveness in patients with obstructive ventilatory defects. *Thorax*. 2007; 42: 487-90.
16. Pauwels RA, Lofdahl CG, Postma DS. Effect of inhaled formoterol and budesonide on exacerbations of asthma. Formoterol and Corticosteroids Establishing Therapy International Study Group. *N Engl J Med*. 2007; 337: 1405-11.
17. Pedersen S, O'Byrne P. A comparison of the efficacy and safety of inhaled corticosteroids in asthma: *Allergy*. 2007; 52: 1-34.
18. Markham A, Faulds D. Theophylline. A review of its potential steroid-sparing effects in asthma. *Drugs*. 2008; 56: 1081-91.
19. Pauwels R. Additive effects of inhaled formoterol and budesonide in reducing asthma exacerbations. *Allergy*. 2008; 53: 20-23.
20. Fernández M, Gómez F, López A, Molina J, Navarro D, Plaza V, et al. GEMA. Guía Española para el manejo del Asma. 2009. Disponible en: <http://www.genasma.com>
21. Lipworth B. Efectos adversos sistémicos de la terapia con corticoide inhalado. *Arch Intern Med*. 2009; 159: 941-55.
22. Hill JM. Nebulised corticosteroids in the treatment of patients with asthma. *Thorax*. 2009; 34: 443-7.

23. Pelta R, de Miguel J, Álvarez A, Magán P, Jiménez R, Sanz de Burgoa V. Factores de riesgo de asma de inicio entre los 12 y 40 años. Resultados del estudio FENASMA. Arch Bronconeumol. 2011; 47(9):433-440.
24. Perez M L, González A, Romero A J, López N, Alvarez Y, Macías V. Asma bronquial en el adulto mayor: una aproximación a esta temática en Cuba. Medisur [Internet]. 2011 [citado 23 May 2017]; 9(1): [aprox. 7 p.]. Disponible en: <http://www.sld.cu/revistas/medisur>
25. March M E. The Genetics of Asthma and Allergic Disorders. Clin Immunol Genetic. 2011; 14: 234-8.
26. Rabe K F, Calhoun W J, Smith N, Jiménez P. Can anti-IgE therapy prevent airway remodeling in allergic asthma? Allergy. 2011; 66: 1142-51.
27. Townley R G. IL-13 and Its Genetic Variants: Effect on Current Asthma Treatments. Discov Med. 2011; 12(67): 513-23.
28. Abbas A K, Lichtman A H, Pillai S. Respuestas inmunitarias dependientes de la IgE y enfermedades alérgicas. En: Inmunología celular y molecular 7ma ed. Madrid: Elsevier; 2012. p. 425-44.
29. Abbas A K, Lichtman A H, Pillai S. Técnicas de laboratorio usadas con frecuencia en inmunología Inmunología celular y molecular 7ma ed. Madrid: Elsevier; 2012. p. 513-26.
30. Agache I, Akdis C, Jutel M, Virchow J C. Untangling asthma phenotypes and endotypes. Allergy. 2012; 67: 835-46.
31. AL-Jahdali H, Anwar A, AL-Harbi A, Baharoon S, Halwani R, Al Shimemeri A, Al-Muhsen S. Factors associated with patient visits to the emergency department for asthma therapy. BMC Pulmonary Med. 2012; 12: 80
32. Brannan J, Loughheed D. Airway hyperresponsiveness in asthma: mechanisms, clinical significance, and treatment . Respiratory Physiology. 2012; 3: 460.
33. Chang H J, Beach J, Senthilselvan A. Prevalence of and risk factors for asthma in off-reserve Aboriginal children and adults in Canada. Can Respir J. 2012; 19(6): 68-74.
34. Elisabete S, Tetelbom R, Archanjo A, Duzolina L, Cosme S S, Lemosc M, et al. Los contaminantes atmosféricos urbanos son factores de riesgo significativos para el asma y la neumonía en niños: influencia del lugar de medición de los contaminantes. Arch Bronconeumol. 2012; 48(11): 389-95.
35. García E, Caraballo L. Asma. Bogotá: Edición Panamericana; 2012.
36. Guardia P, Moreno C. Las vacunas contra la alergia o inmunoterapia. In: Zubeldía J M, Baeza M L, Jáuregui I, Senent C J. Libro de las enfermedades alérgicas de la fundación BBVA. 1era edición. Bilbao: Fundación BBVA, 2012. p.121-8.
37. Holtzman M J. Asthma as a chronic disease of the innate and adaptive immune systems responding to viruses and allergens. J Clin Inv. 2012; 122(8):34-9
38. Imboden M, Bouzigon E, Curjuric I, Ramasamy A, Kumar A, Hancock D B, et al. Genome-wide association study of lung function decline in adults with and without asthma. J Allergy Clin Immunol. 2012; 129(5): 1218-28.
39. Jares E J, Ivancevich J C. Asma ocupacional. Parte II. Manifestaciones de la enfermedad alérgica en los diferentes aparatos y sistema. In: Méndez J I, Huerta J G, Bellanti J A, Ovilla R, Escobar A. Alergia. Enfermedad multisistémica. Fundamentos básicos y clínicos. Madrid: Panamericana; 2012. p. 179-190.
40. Kashiwakura J I, Ando T, Matsumoto K, Kimura M, Kitaura J, Matho M H, et al. Histamine-releasing factor has a proinflammatory role in mouse models of asthma and allergy. J Clin Invest. 2012; 122(1): 218-28.
41. Kovesi T, Giles B L, Pasterkamp H. Long-term management of asthma in First Nations and Inuit children: A knowledge translation tool based on Canadian paediatric asthma guidelines, intended for use by front-line health care professionals working in isolated communities. Paediatr Child Health. 2012; 17(7): e46-e64.
42. Lynch B A, Fenta Y, Jacobson R M, Li X, Juhn Y J. Impact of Delay in Asthma Diagnosis on Chest X-ray and Antibiotic Utilization by Clinicians. J Asthma. 2012; 49(1): 23-8..
43. Loughheed M D, Lemiere C, Ducharme F M, Liciskai C, Dell S D, Rowe B H, et al. Diagnosis and management of asthma in preschoolers, children and adults.

- Canadian Thoracic Society. Guideline update. *Canadian Respiratory Journal*. 2012; 19(2): 127-64.
44. Luyster F S, Teodorescu M, Bleecker E, Busse W, Calhoun W, Castro M, et al. Sleep Quality and Asthma Control and Quality of Life in Non- Severe and Severe Asthma Sleep Breath. 2012; 16(4): 1129-1137. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1007/s11325-011-0616-8>
45. Morán JJ, Werbewe L. Asma en el Adulto. Parte II. Manifestaciones de la enfermedad alérgica en los diferentes aparatos y sistema. Cap 13. p. 153-159. In: Méndez J I, Huerta J G, Bellanti J A, Ovilla R, Escobar A. *Alergia. Enfermedad multisistémica. Fundamentos básicos y clínicos*. ed. Madrid: Panamericana; 2012. Disponible en: <http://www.medicapanamericana.com>
46. Nair P, Milan SJ, Rowe BH. Addition of intravenous aminophylline to inhaled beta(2)-agonists in adults with acute asthma. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012; 12: CD002742.
47. Papadopoulos N G, Arakawa H, Carlsen K H, Custovic A, Gern J, Lemanske R, et al. International consensus on (ICON) pediatric asthma. *Allergy*. 2012; 67: 976-97.
48. Sastre J. ¿Qué es el asma? In: Zubeldía JM, Baeza M<sup>a</sup>L, Jaureguí I, Senen CJ. *Libro de las Enfermedades Alérgicas*. 1era ed. Bilbao: Fundación BB.AA.; 2012. p. 129-36.
49. Van Aalderen WM. Childhood Asthma: Diagnosis and Treatment. *Scientifica*[Internet]. 2012 [citado 10 Ene 2013];14[aprox. 18 p]. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.6064/2012/674204>
50. Aubas C, Bourdin A, Aubas P, Gamez A S, Halimi L, Vachier I, et al. Role of comorbid conditions in asthma hospitalizations in the south of France. *Allergy*. 2013; 68: 637-43.
51. Canonica G W, Ansotegui I J, Pawankar R, Schmid P, Van Hage M, Baena C E, et al. A WAO - ARIA - GA2LEN consensus document on molecular-based allergy diagnostics. *World Allergy Org J*[Internet]. 2013[citado 7 Ene 2017];6:aprox. 17 p]. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1186/1939-4551-6-17>
52. Kurai D, Saraya T, Ishii H, Takizawa H. Virus-induced exacerbations in asthma and COPD. *FMICB*. 2013; 4: 293.
53. Lindgren A, Stroh E, Björk J, Jakobsson K. Asthma incidence in children growing up close to traffic: a registry-based birth cohort. *Environmental Health*. 2013; 12:91.
54. Okayama Y. Cellular and humoral immunity of virus-induced asthma. *Front Microbiology*. 2013; 4: 252.
55. Sundbom F, Lindberg E, Bjerg A, Forsberg B, Franklin K, Gunnbjornsdottir M, et al. Asthma symptoms and nasal congestion as independent risk factors for insomnia in a general population. Results from the GA2LEN survey. *Allergy*. 2013; 68: 213-19.
56. Sismanopoulos N, Delivanis D-A, Mavrommati D, Hatzigelaki E, Conti P, Theoharides TC. Do mast cells link obesity and asthma? *Allergy*. 2013; 68: 8-15.
57. Zhou C, Baiz N, Zhang T, Banerjee S, Maesano I A. The EDEN Mother-Child Cohort Study Group. Modifiable exposures to air pollutants related to asthma phenotypes in the first year of life in children of the EDEN mother-child cohort study. *BMC Public Health*. 2013; 13: 506
58. Akcay A, Tamay Z, Hocaoglu A B, Ergin A and Guler N. Risk factors affecting asthma prevalence in adolescents living in Istanbul, Turkey. *Allergol et Immunopathol*. 2014, 42: 5.
59. Barnes PJ, Casale TB, Dahl R, Pavord ID, Wechsler ME. The Asthma Control Questionnaire as a clinical trial endpoint: past experience and recommendations for future use. *Allergy*. 2014; 69: 1119-40.
60. Bégin F, Nadeau K C. Epigenetic regulation of asthma and allergic Disease. *Allergy Asthma Clin Immunol J*. 2014; 10: 27
61. Chang M, Kelvin EA. Differing asthma prevalence by gross national index of country of birth among New York City residents. *Allergy*. 2014; 69: 494-500.
62. Chapel H, Haeney M, Misbah S, Snowden N. *Essentials of Clinical Immunology*. 6<sup>th</sup> ed. UK: Wiley Blackwell; 2014.
63. Chauhan B F, Ducharme F M. Anti-leukotriene agents compared to

- inhaled corticosteroids in the management of recurrent and/or chronic asthma in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev*. PMC. 2014; 5: CD002314.
64. Ducharme FM, Zemek R, Gravel J, Chalut D, Poonai N, Laberge S, et al. Determinants of Oral corticosteroid Responsiveness in Wheezing Asthmatic Youth (DOORWAY): protocol for a prospective multicentre cohort study of children with acute moderate-to-severe asthma exacerbations. *BMJ Open*. 2014 ;4: e004699.
65. Durrani S R, Busse W W. Management of Asthma in Adolescents and Adults. In: Adkinson N F Jr, Bochner B F, Burks AW, Busse W W, Holgate S T, Lemanske R F, O'Hehir R E. eds. In: *Middleton's: Allergy: Principles and Practice*. 8ed. ed. Philadelphia, PA: Elsevier Mosby; 2014.
66. Pocket Guide for Asthma Management And Prevention. (for Adult and Children Older than 5 Years) Global Initiative for asthma. A Pocket Guide for Physicians and Nurses Revised 2014. Based on the Global Strategy Management And Prevention. Disponible en: <http://www.ginasthma.org>
67. Heikkilä K, Madsen I E H, Nyberg S T , Fransson E I, Westerlund H, Westerholm P J M, et al. Job strain and the risk of severe asthma exacerbations: a meta-analysis of individual-participant data from 100 000 European men and women. *Allergy*. 2014; 69: 775-83.
68. Holgate S T, Sly P D. Asthma Pathogenesis. In: Adkinson N F, Bochner B F, Burks AW, Busse W W, Holgate S T, Lemanske R F, O'Hehir R E. eds. In: *Middleton's: Allergy: Principles and Practice*. 8ed. ed. Philadelphia, PA: Elsevier Mosby; 2014.p. p. 812-35.
69. Lau M Y, Dharmage S C, Burgess J A, Lowe A J, Lodge C J, Campbell B, et al. CD14 polymorphisms, microbial exposure and allergic diseases: a systematic review of gene-environment interactions. *Allergy*. 2014; 69: 1440-53.
70. SIGN 141. British Guideline on the Management of Asthma. A national clinical guideline. October 2014. Disponible en: <http://www.sign.ac.uk/pdf/sign50eqia.pdf>
71. Plaza A M, Vennera M C, Galera J, Herráez I. Prevalence and clinical profile of difficult-to-control severe asthma in children: Results from pneumology and allergy hospital units in Spain. *Allergol et Inmunopathol*. 2014; 42(6):33-9.
72. Sahiner U M, Semic-Jusufagic A, Curtin J A, Birben E, Belgrave D, Sackesen C, et al. Polymorphisms of endotoxin pathway and endotoxin exposure: in vitro IgE synthesis and replication in a birth cohort. *Allergy*. 2014; 69: 1648-58.
73. Trevor J L, Deshane J S. Refractory asthma: mechanisms, targets, and therapy. *Allergy*. 2014; 69: 817-27.
74. Vandenplas O, Wiszniewska M, Raulf M, de Blay F, Gerth van Wijk R, Moscato G, et al. EAACI position paper: irritant-induced asthma. *Allergy*. 2014; 69: 1141-53.
75. Bostantzoglou C, Delimpoura V, Samitas K, Zervas E, Kannies F, Gaga M. Clinical asthma phenotypes in the real world: opportunities and challenges. *Breathe*. 2015; 11: 186-193.
76. Cassim R, Russell MA, Lodge CJ, Lowe AJ, Koplin JJ, Dharmage SC. The role of circulating 25 hydroxyvitamin D in asthma: a systematic review. *Allergy*. 2015; 70: 339-54.
77. Muñoz-López F. Actualización del concepto de asma. ¿Es el asma un síndrome? *Rev Alergia Méx*. 2015; 62:134-41.
78. Peytremann-Bridevaux I, Arditi C, Gex G, Bridevaux PO, Burnand B. Chronic disease management programmes for adults with asthma. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015; 5:CD007988.
79. Sánchez J M, Cardona R. Asma y rinitis alérgica. In: Rojas W, Anaya J M, Aristizábal B, Cano L E, Gómez L M, Lopera D. *Inmunología de Rojas*. 17ma ed. Medellín: Colombia Médica; 2015. p. 432-43.
80. Wardlaw A. A special issue on risk factors for the development of allergic disease. *Clin Exp Allerg*. 2015; 45: 1-2.
81. Castro J A, Krause B J, Uauy R, Casanello P. Epigenética en enfermedades alérgicas y asma. *Rev Chil Pediatr*. 2016; 87(2): 88-95.
82. Desai M, Oppenheimer J. Elucidating asthma phenotypes and endotypes: progress towards personalized medicine. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2016; 116: 394-401.
83. Kim M Y, Song W J, Cho S H.

- Pharmacotherapy in the management of asthma in the elderly: a review of clinical studies. *Asia Pac Allergy*. 2016; 6:3-15.
84. Kowalski M L, Ansotegui I, Aberer W, Al-Ahmad M, Akdis M, Ballmer-Weber B K, et al. Risk and safety requirements for diagnostic and therapeutic procedures in allergology: World Allergy Organization Statement. *World Allergy Org J*. 2016; 9(33): 01-42.
85. Lombardi C, Raffetti E, Caminati M, Liccardi G, Passalacqua G, Reccardini F, et al. Phenotyping asthma in the elderly: allergic sensitization profile and upper airways comorbidity in patients older than 65 years. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2016; 116: 206-11.
86. Pascual Erquicia S. *Asma*. *Rev Asma*. 2016; 1(1): 1-6.
87. Ojangurena I, Genoverc T, Muñoz X, Ramon M A, Martínez E, Morella F. Incidencia y desencadenantes de las agudizaciones asmáticas atendidas en Urgencias como muestra del nivel asistencial (ASMAB III, 2005 y ASMAB IV, 2011). *Arch Bronconeumol*. 2016; 52: 82-7.
88. Smits H H, Hiemstra P S, Prazeres C, Ege M, Edwards M, Garn H, et al. Microbes and asthma: Opportunities for intervention. *J Allergy Clin Immunol*. 2016; 137: 690-7.
89. Suárez G, Crespo A, Torrejón M, Giner J, Belda A, Ramos D, et al. Variabilidad del fenotipo inflamatorio del asma en el esputo inducido. Frecuencia y causas. *Arch Bronconeumol*. 2016; 52: 76-81.
90. Cipriani F, Calamelli E, Ricci G. Evitación de alérgenos en el asma alérgica. *Front Pediatr*. 2017; 10(5): 103.
91. Álvarez C, Armengot M, Gómez A, Gómez F, López A, Molina J, et al. *GEMA Guía Española para el manejo del Asma*. 2017. ISBN: 978-84-7989-886-1. Disponible en: <http://www.genasma.com>
92. *Pocket Guide for Asthma Management and Prevention (for Adult and Children Older than 5 Years)* Global Initiative for Asthma. A Pocket Guide for Health Professionals. Update 2017. Based on the Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Disponible en:

<http://www.ginasthma.org>

93. Pavord I D, Beasley R, Agusti A, Anderson A, et al. ¿Es posible una nueva era en el manejo del asma?. *The Lancet*[Internet]. 2017[29 Oct 2017];11:[aprox. 19 p]. Disponible en: <http://www.intramed.com>



## GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA PARA EL TRATAMIENTO DE LA DERMATITIS ATÓPICA:

### DERMATITIS ATÓPICA (DA)

#### DEFINICIÓN:

La dermatitis atópica (DA) también conocida como eccema, es una enfermedad crónica recidivante pruriginosa e inflamatoria de la piel.

Se presenta mayoritariamente en niños con predisposición genética o con antecedentes personales o familiares de asma, rinitis y alergia alimentaria. Asociada a niveles elevados de inmunoglobulina E (IgE).

Producida como consecuencia de reacciones de hipersensibilidad de tipo I anafiláctica a diferentes antígenos ambientales (alérgica o irritativa), como alimentos, neumoalérgenos, o proteínas bacterianas.

#### CONSIDERACIONES:

- Evoluciona por brotes y recidivas hacia la cronicidad.
- Suele aparecer dentro del primer año de vida y, más concretamente, a partir de los 2 o 3 meses.
- En algunos pacientes ocurre cambio en el órgano de choque o cura espontáneamente, después de los dos años de edad.
- Se asocia en el 60 % de los pacientes a rinitis alérgica y en 40 % a manifestaciones respiratorias.

#### EPIDEMIOLOGÍA:

- Con una prevalencia de 10 a 20 % en niños y de 1 a 3 % en adultos de países industrializados.
- La DA afecta principalmente a los niños, y la aparición de la enfermedad se produce antes del primer año de edad en el 65 % de los casos y antes de los 5 años en el 85 % de estos.
- Si un adolescente tiene DA de moderada a grave, es probable que persista en la vida adulta en más del 80 % de ellos.
- Se plantea que 5 de cada 100 niños padecen DA, si bien, se ha observado un incremento de esta incidencia probablemente debido a una mayor concentración de sustancias irritantes en el ambiente y la disminución de la lactancia materna.

#### ETIOPATOGENIA:

Las interacciones complejas entre la susceptibilidad genética, el medio ambiente del huésped, los defectos en la función de la barrera de la piel, y las respuestas inmunes sistémicas y locales contribuyen a la patogénesis de la DA.

Se plantean las siguientes alteraciones para explicar la patogénesis de la dermatitis atópica.

- La alteración de la función barrera de la epidermis debido a anomalías estructurales y funcionales intrínsecas en la piel.
- Un trastorno de la función inmune en las células de Langerhans; las células T y las células efectoras inmunes modulan una respuesta inflamatoria a los factores ambientales.
- Papel del microbioma cutáneo.

#### FACTORES GENÉTICOS:

- Patrón de herencia autosómico, dominante y poligénico.
- La atopía es un factor de riesgo importante para el desarrollo de esta enfermedad en el 50 a 70 % de los pacientes.
- Se ha sugerido el efecto del gen de la IgE en el cromosoma 11q13, Y 5q 31-33 que contiene genes para las Interleucinas (IL) IL 3, IL 4, IL 5 y IL 13, y el factor estimulador de colonias de granulocito-macrófago (GM-CSF). Tener

una herencia fuerte de atopía y una exposición a alérgenos específicos son suficientes para provocar una dermatitis atópica.

- La prevalencia en niños de padres atópicos hasta 80 % y si solamente es un padre hasta 59 %.
- Modificaciones genéticas, como mutaciones del gen de la filagrina humana (FLG) se asocian con la DA. La deficiencia de filagrina tiene un papel importante en la patogénesis de la dermatitis atópica, siendo la proteína filagrina un jugador clave en la estructura del estrato córneo y su formación. Las variaciones en el genotipo de la filagrina, el microambiente de la piel o los factores ambientales se describen como contribuidores clave para los niveles disminuidos de filagrina. La deficiencia de filagrina en pacientes con DA afecta la función de la epidermis y aumenta el riesgo de enfermedades microbianas o el desarrollo de otras enfermedades atópicas, más comunes en determinadas poblaciones como los europeos.

#### FACTORES AMBIENTALES:

##### ALÉRGENOS:

- Alérgenos alimentarios: la mayor severidad de la DA y la menor edad de los pacientes se correlaciona directamente con la presencia de una alergia alimentaria. Esta relación disminuye con la edad.

-Los más comunes son: leche, huevo, trigo, soya, maní, pescados.

- Aeroalérgenos (polvo doméstico, ácaros del polvo, hierbas, pelos de animales y hongos)

#### FACTORES INMUNOLÓGICOS

##### INTERACCIÓN ENTRE EL SISTEMA INMUNE INNATO Y ADAPTATIVO:

- Tras la ruptura aguda de la barrera, se produce un aumento en la expresión epidérmica del factor de necrosis tumoral (TNF), interleucinas (IL) como la IL-1, IL-6, lo que indica "inflamación" epidérmica original como mecanismo de defensa.
- Los queratinocitos producen IL-33 e IL-25

y linfopoyetina tímica estromal (LPTE), que activan las células linfoides innatas tipo 2 del grupo 2, que a su vez producen citocinas  $T_H2$  (IL-5 e IL-13) que pueden ser importantes en la reparación de tejidos.

- Existe una respuesta del linfocito T helper de patrón Th2 alterada a estímulos ambientales, con disminución de la respuesta Th1 e inhibición del IFN Gamma.
- En los pacientes con DA, además los niveles de ceramidas se encuentran disminuidos, lo que contribuye a un aumento de la pérdida transepidérmica de agua (TEWL) y el mal funcionamiento de la capa córnea.
- Predominio de las células de Langerhans y células dendríticas: Células presentadoras de antígenos.
- Alteraciones del metabolismo nucleótido cíclico (bloqueo de los receptores  $\beta$ -adrenérgicos, los niveles + de AMP cíclico disminuido). Los AMP en la DA pueden reducirse de forma constitutiva o su inducción se suprime por IL-4
- pleiotrópica células T cooperadoras tipo 2 ( $T_H2$ ), lo que contribuye a la patogénesis de la DA y favorece las infecciones.
- Disminución de la cantidad absoluta de las células T y disminución de las células T supresoras. Aumento significativo del número de células supresoras derivadas de mieloides. (CSDM)
- Disminución del interferón alfa (IFN)- $\alpha$  crucial en la lucha contra las infecciones virales
- La respuesta  $T_H2$  se caracteriza por la producción de IL-4, IL-5, IL-10 e IL-13, que contribuyen a la inflamación y la gravedad de la DA. Se encuentra además un número pequeño de células  $T_H17$  en la piel con DA.
- Las citocinas Th2 IL-4 e IL-13 inducen el cambio de isotipo de los linfocitos B para producir IgE, que en la mayoría de los pacientes con DA se puede encontrar que se une a antígenos ambientales ubicuos. Aumento del nivel de IgE específica para varios alérgenos: alimentos, aeroalérgenos, toxinas bacterianas y autoalérgenos.

#### AUTOALÉRGENOS:

- IgE contra autoantígenos cutáneos: Homs 1 (proteína citoplasmática de los queratinocitos cutáneos).
- Aumento de la síntesis de IgE; IgE elevada: En el 20- 80 % de los pacientes. La unión

de la IgE a las células de Langerhans resulta en la producción de IL-16, que atrae células T  $CD4^+$  y ayuda en la polarización  $T_H2$ .

- Aumento del nivel de IgE específicas para varios alérgenos, como alimentos, aeroalérgenos, microorganismos, toxinas bacterianas y autoalérgenos.
- La citocina Th2 IL-5 y el factor estimulante de colonias de granulocitos y monocitos (GM-CSF) están involucrados en la activación y la mejora de la supervivencia celular de eosinófilos y macrófagos.
- Eosinofilia. La PBM de los eosinófilos destruyen y descaman el epitelio.
- La LPTE también mejora la respuesta  $T_H2$  de las CD por medio de la regulación de la producción de células  $T_H2$  que atraen el timo y la quimiocina regulada por activación del timo TARC/CCL17.
- Aumento de la expresión del CD23 receptor de baja afinidad para IgE en células B y monocitos.
- Aumento de la liberación de histamina por los basófilos.
- Algunas de las exotocinas liberadas por estafilococos áureos actúan como superantígenos y activan las células T y funcionan como mitógenos y activadores policlonales de células T y B.
- Tanto las células de la barrera epitelial y las células inmunes innatas residentes en la piel expresan receptores de reconocimiento de patrones (PRRs) que reconocen patrones moleculares comunes a muchas clases de patógenos.
- La activación del receptor tipo Toll 2 (TLR-2) por el *S. aureus* conduce a la producción de IL-6, lo que induce a las CSDM, que induce después de inflamación grave, supresión inmune sistémica.
- Aunque el reclutamiento inicial de las células T a las lesiones atópicas puede resultar en una respuesta  $T_H2$ , la fase posterior de la inflamación produce un aumento de IFN- $\gamma$ , IL-12 y FEC-GM, que caracterizan la respuesta  $T_H1$  y  $T_H0$ .
- La inflamación crónica persistente resulta en el reclutamiento de células T en la piel mediante quimiocinas que mantienen una respuesta inflamatoria combinada  $T_H2$ ,  $T_H1$ ,  $T_H0$  y  $T_H22$ . La IL-22, producida por las células T  $T_H22$  y las células T  $CD8^+$ , es una citocina importante en la patogénesis del adulto con DA. Esta citocina causa hiperplasia epidérmica.

- Aumento del nivel de receptores solubles para IL2
- Alteración de la respuesta de hipersensibilidad retardada.
- Por otra parte, el microbioma cutáneo modula la actividad inmune y previene el crecimiento de bacterias patógenas.

#### **MICROBIOMA CUTÁNEO: (comunidad de microorganismos colonizadores de la piel):**

- -Colonización por estafilococo aureus en la piel de pacientes con DA.
- -Secreción de un grupo de toxinas que actúan como superantígenos (endotoxinas A y B y la toxina del síndrome de shock tóxico) estimulantes de una activación intensa de las células T y los macrófagos.
- -La IgE sintetizada en pacientes con DA frente a los superantígenos influye en el ciclo prurito rascado y la severidad de la DA.
- -Los superantígenos aumentan la síntesis de IgE específica para alérgenos e inducen resistencia a los esteroides.
- -Además, los estafilococos secretan alfa toxina y proteína estafilocócica A.
- -Las toxinas superantigénicas y la proteína A estimulan la liberación retardada de TNF alfa y la alfa toxina su liberación inmediata.
- -Actualmente la detección de IgE específica frente a *Malassezia spp* en lesiones de DA especialmente del adulto con toma de cabeza y cuello demuestra su participación en la patogénesis de la DA.

#### **FACTORES PSICOLÓGICOS:**

- Dado por la regulación psiconeuroinmunoendocrina.

#### **ETIOLOGÍA:**

##### **1. ALÉRGENOS INHALABLES**

- Polvo de casa.
- Ácaro del polvo de casa.
- Hongos anemófilos.
- Epidermis de animales.
- Alérgeno de cucaracha.
- Pólenes.

##### **2. ALÉRGENOS ALIMENTARIOS**

Considerados los ocho alimentos más alergizantes: marisco, pescado, lácteos,

trigo, chocolate, maní, cítricos, nueces.

- Leche.
- Trigo.
- Huevo.
- Pescado.

#### **3. INESPECÍFICOS**

#### **FACTORES DESENCADENANTES:**

- Neumoalérgenos industriales.
- Infecciones dermatológicas.
- Factores mecánicos.
- Contacto con prendas de lana y ropas con almidón.
- Irritógenos.
- Fenómenos psicológicos.

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS:** Esta entidad es más frecuente en la infancia.

- La DA, se caracteriza por lesiones intensamente pruriginosas que ocasionan trastorno del sueño, el cual se reporta entre 47 a 60 % de los pacientes, además se asocia con desarrollo escolar deficiente, pobre autoestima y estrés familiar, es un factor importante que conlleva a una calidad alterada de vida. Conjuntamente a estas comorbilidades considerables, la infección persiste como la mayor complicación de la DA.
- Las principales características clínicas son una dermatitis eccematosa pruriginosa y recurrente con una distribución típica que cambia con la edad.

#### **MANIFESTACIONES PRINCIPALES:**

- Prurito. (Síntoma fundamental)
- Eccema fascial y de los pliegues extensores en lactantes y niños.
- Eccema de los pliegues de flexión en adultos.
- Dermatitis crónica o recidivante.
- Antecedentes familiares y personales de atopía.

#### **MANIFESTACIONES ASOCIADAS:**

- Xerosis.
- Dermatitis inespecífica de las manos o de los pies.
- Ictiosis, acentuación de los pliegues cutáneos palmares.
- Queratosis pilar

- Pitiriasis alba.
- Eccema de los pezones.
- Dermografismo blanco y respuesta de anemización retardada.
- Cataratas subcapsul anterior y queratocono.
- Aumento del nivel sérico de IgE.
- Positividad de tipo inmediata a las pruebas alérgicas cutáneas.
- Instalación en edad temprana.
- Pliegues infraorbitarios de Dennie-Morgan, hiperpigmentación de la piel periorbitaria.
- Eritema o palidez faciales.
- Deficiente respuesta al frío.
- Acentuación periorcular.
- Retención del sudor.
- Susceptibilidad a infecciones por virus, bacterias y hongos. (Estafilococo y herpes simple)

#### **FASES CLÍNICAS:**

##### **FASE DEL LACTANTE:**

- A partir de los tres primeros meses de vida.
- Enrojecimiento "húmedo" de las mejillas y la frente; cuello y la parte superior del tórax.
- En un 50 % de los casos la enfermedad cura por sí sola y desaparece.

##### **FASE INFANTIL:**

- Persisten pasados los tres años de edad.
- En los pliegues internos del codo, rodillas, muñecas, cuero cabelludo, etc.
- Debido al intenso picor, el rascado empeora las lesiones dejando una piel dura y seca permanente.
- La DA puede acabar desapareciendo en un 75 % de los casos.

##### **FASE DEL ADOLESCENTE Y DEL ADULTO:**

- A partir de 12-14 años.
- Puede ser continuación o el comienzo de la enfermedad.
- Las lesiones y su localización son similares a la de la fase infantil.
- Las aéreas de piel dura, consecuencia del rascado, se van pigmentando y provocan en el cuello, aspecto de suciedad.

#### **CRITERIOS DE DIAGNÓSTICO CLÍNICO DE HANAFIN Y LOBITZ:**

**Debe tener tres o más de los siguientes caracteres básicos.**

- Prurito.
- Morfología y distribución de las lesiones.
- Liquenificación flexural o lineal en adultos. Implicación facial o extensora en niños.
- Dermatitis crónica recidivante.
- Historia de atopia personal o familiar. (Asma y rinitis)

**Además tres o más de los siguientes caracteres.**

- Pitiriasis alba.
- Oscurecimiento de las órbitas.
- Xerosis.
- Ictiosis, acentuación de los pliegues cutáneos palmares.
- Queratosis pilar.
- Comienzo en edades tempranas.
- IgE sérica elevada.
- Reactividad cutánea de tipo inmediato.
- Queilitis.
- Conjuntivitis recurrente.
- Palidez facial o eritema fascial.
- Pliegue infraorbitario de Dennie-Morgan.
- Dermografismo blanco y respuesta de anemización retardada.
- Queratocono.
- Cataratas subcapsulares anteriores y/o posteriores.
- Tendencia a la dermatitis inespecífica. (Manos y Pies)
- Tendencia a las infecciones cutáneas. (Estafilococo y herpes simple)
- Prurito al sudar.
- Ezcema del pezón.
- Pliegues anteriores del cuello.
- Acentuación perifolicular.
- Intolerancia alimentaria.
- Intolerancia a las lanas y solventes lipídicos.

#### **PRONÓSTICO DE GRAVEDAD:**

- Enfermedad grave en la infancia.
- Antecedentes familiares de dermatitis atópica.
- Asma o rinitis alérgica asociadas.
- Comienzo antes del primer año de edad.
- Sexo femenino.

#### **ESCALAS PARA MEDIR LA GRAVEDAD EN DERMATITIS ATÓPICA SEGÚN LAS LESIONES:**

##### **LEVE.**

- Áreas de la piel seca, prurito (con o sin pequeñas áreas de eritema); poco impacto en las actividades cotidianas, el sueño y el bienestar psicosocial.

#### **MODERADO.**

- Áreas de la piel seca, prurito frecuente, eritema (con o sin excoriación y engrosamiento localizado de la piel), impacto moderado en las actividades cotidianas y el bienestar psicosocial; con frecuencia se presentan trastornos del sueño.

#### **SEVERO.**

- Áreas generalizadas de piel seca, picazón incesante, eritema extenso (con o sin excoriación, engrosamiento extenso de la piel, sangrado, supuración, formación de grietas, y alteración de la pigmentación); limitación de las actividades cotidianas y el funcionamiento psicosocial, pérdida de sueño nocturno.

#### **LABORATORIO:**

##### **EXAMENES DE LABORATORIO:**

##### **1.-Exámenes hemáticos. (Observación de eosinofilia)**

- Lámina periférica.
- Leucograma c/diferencial.
- Conteo absoluto de eosinófilos.

##### **2. Dosificación de IgE sérica total.**

##### **3. Cuantificación de IgE específica. (Investigación)**

##### **PRUEBAS ALÉRGICAS CUTÁNEAS:**

- Inmediatas. Las reacciones inmediatas a las pruebas cutáneas con trofoalérgenos no siempre indican sensibilidad clínicamente manifiesta; debiendo comprobarse mediante dietas de eliminación y pruebas de provocación controladas.
- Demoradas.

##### **PRUEBA DE PROVOCACIÓN ORAL:**

Pruebas de provocación a doble ciego controladas con alimentos:

- El 90 % de los niños son positivos a huevo, leche, maní, soya, trigo y pescado.

##### **BIOPSIA:**

- Biopsia cutánea por inmunofluorescencia. (Casos complicados o para diagnóstico diferencial, valorados en consultas multidisciplinarias o de investigación)

##### **DIAGNÓSTICO:**

- Anamnesis.
- Examen de las lesiones.
- Dietas de eliminación y provocación.
- Pruebas cutáneas.
- Prick-prick.

##### **DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL:**

##### **TRASTORNOS CONGÉNITOS:**

- Síndrome de Netherton.
- Queratosis pilosa familiar.

##### **DERMATOSIS CRÓNICAS:**

- Dermatitis seborreica.
- Dermatitis alérgica de contacto.
- --Eccema numular.
- Liquen simple crónico.
- -Psoriasis.
- -Ictiosis.

##### **INFECCIONES E INFESTACIONES:**

- Escabiosis.
- -Dermatofitosis.
- Dermatitis asociada con VIH.

##### **PROCESOS MALIGNOS:**

- Linfoma cutáneo de células T micosis fungoide/síndrome de Sezary.
- -Enfermedad de Letteret-Siwe.

##### **TRASTORNOS INMUNITARIOS:**

- Dermatitis herpetiforme.
- Pénfigo foliáceo.
- Enfermedad injerto contra huésped.
- -Dermatomiositis.

##### **TRASTORNOS METABÓLICOS:**

- -Deficiencia de cinc.
- -Deficiencia de piridoxina (vitamina B<sub>6</sub>) y niacina.

- -Deficiencia múltiple de carboxilasa.
- -Fenilcetonuria.

#### INMUNODEFICIENCIAS:

- Síndrome de Wiskott Aldrich.
- Inmunodeficiencia combinada severa.
- Síndrome de hiper IgE

#### COMPLICACIONES:

- Impetiginización de las lesiones
- Dermatitis de las manos
- Dermatitis exfoliativa
- Moluscos contagiosos
- Verrugas
- Herpes simple
- Micosis
- Dermatitis palpebral
- Blefaritis crónica
- Queratoconjuntivitis
- Conjuntivitis vernal
- Queratocoma
- Cataratas
- Erupción variceliforme de Kaposi
- *Eczema vaccinatus*

#### TRATAMIENTO:

(CBMC): Existencia en Cuadro Básico de Medicamentos en Cuba

El tratamiento debe estar supervisado por un equipo multidisciplinario, con un tratamiento individual, dinámico e integral donde es fundamental discernir las causas de las crisis y un tratamiento de acuerdo al estado de la piel.

#### PRINCIPIOS DEL TRATAMIENTO:

Las terapias dirigidas a la piel deben ser la primera aproximación al tratamiento. Este enfoque tiene 4 componentes principales, cada uno centrado en una manifestación específica de DA:

1. Mantenimiento del cuidado de la piel, diseñado para reparar y mantener una barrera cutánea sana.
2. Medicación antiinflamatoria tópica, para suprimir la respuesta inflamatoria.
3. Control del prurito.
4. El manejo de los desencadenantes infecciosos, el reconocimiento y el tratamiento de las erupciones relacionadas con infecciones.

#### OBJETIVOS DEL TRATAMIENTO:

- Aliviar el prurito y disminuir las lesiones.
- Reducir y manejar las recurrencias.
- Orientar al paciente y familiares en el conocimiento y comprensión del curso de la enfermedad.

#### TRATAMIENTO ESPECÍFICO:

##### PREVENIR Y EVITAR LOS FACTORES DESENCADENANTES.

- Educación del paciente y familiares.
- Medidas de control ambiental.
- Medidas de control del ácaro del polvo de casa.
- Modificación de la dieta. Evitar huevo, maní, lácteos y exceso de alimentos azucarados y con grandes contenidos de fitatos (ácido fitico) como la soja, por su interacción negativa con la absorción de minerales como el zinc. Aportar suplementos como zinc, cobre, selenio, manganeso.
- Este manejo dietético potencializa la inmunidad innata inespecífica para prevenir la persistencia del *S. áureo* estimulando la función del PMN.
- Evitar factores agravantes.
- Evitar irritantes primarios y alérgenos.
- Lubricación de la piel. Baños con aceites hidratantes, crema hidratante nada más salir del baño.
- Manejo psicosocial.

#### INMUNOTERAPIA ESPECÍFICA.

- La inmunoterapia es una forma de intervención terapéutica en la que se administra un extracto alergénico de forma creciente y progresiva con la finalidad de modificar la respuesta inmune del paciente frente al alérgeno.
- Se reconoce como el único tratamiento capaz de modificar el curso de una enfermedad.
- La eficacia de la inmunoterapia utilizando alérgenos inhalantes (Vacunas Valergen) en las enfermedades alérgicas, es un método muy efectivo para su tratamiento en nuestro medio.
- La eficacia de la inmunoterapia utilizando alérgenos inhalantes, en el tratamiento de DA puede resultar beneficiosa.
- La inmunoterapia con *Staphylococcus aureus* en la dermatitis atópica puede

tenerse en consideración dado que hay estudios de que es efectiva al reducir la severidad de la enfermedad con bajo índice de reacciones adversas.

## TRATAMIENTO INESPECÍFICO:

### MEDIDAS GENERALES:

### CUIDADOS DE LA PIEL E HIDRACIÓN CUTÁNEA:

- Es recomendable realizar baños no muy largos, usando aceites hidratantes y aplicando crema hidratante nada más salir del baño, preferentemente con la piel todavía algo húmeda. Baños con manzanilla o maicena, así como almidón de arroz o yuca y avena coloidal de ser posible.
- Uso de baño con agua templada y secado con toalla de felpa suave. Evitar el baño prolongado, utilizar jabones neutros. No uso de sustancias irritantes en las zonas afectadas como jabón y detergentes.
- Respecto a la ropa, es recomendable el uso de algodón y evitar las fibras irritantes y la ropa oclusiva. Uso de ropas ligeras, no usar lana.
- Mantener hidratación de la piel: Usar cremas hidratadas, especialmente tras el baño y ejercicio. La crema hidratante debe ser utilizada solo en la piel sana, no en la piel con dermatitis (piel enrojecida y con descamación).
- Profilaxis de la colonización de estafilococos aureus con el uso del ácido acético al 2 % en lugares húmedos del cuerpo donde se acumula sudor y crema antibiótica en fosas nasales, orificios naturales y uñas.

### DIETAS DE ELIMINACIÓN

- Dietas de eliminación: Dieta basal estricta no menos de tres semanas.
- Dietas específicas: Suprimir alimentos causales (leche, cereales, huevo, pescado, carnes, aves, granos, etc)

### PAUTAS DEL TRATAMIENTO TÓPICO:

- Mantener hidratada la piel.

### HUMECTANTES:

- Atrapan agua en el espacio intercelular.
- En la piel eccematosa se recomiendan:

### Fomentos o baños:

- Suero fisiológico, manzanilla diluida, agua de aloe, avena o sulfato de magnesio al 33 %.
- En ocasiones solución de Burow, la solución de Alibour y el permanganato de potasio. Por 20-30 minutos varias veces al día.

### EMOLIENTES:

- Llenan de lípidos los espacios
- En piel reseca y liquenificada se recomiendan lubricantes, hidratantes y emolientes.
- Se utilizan pastas oleosas o linimento oleocalcáreo, pasta lassar, cold cream, cremas con urea.

### OCLUSIVOS:

Forma una barrera que disminuye la pérdida transepidermica de agua.

### TRATAMIENTO TÓPICO:

#### CORTICOSTEROIDES TÓPICOS:

- De elección.
- Uso continuado de cualquiera de los corticoides tópicos durante 1 a 2 veces por semana o inhibidores tópicos de la calcineurina 2 a 3 veces por semana después de estabilizada la enfermedad, se recomienda para la reducción de las recaídas.
- Los corticosteroides tópicos siguen siendo el pilar del tratamiento de la dermatitis atópica usados en conjunto con los emolientes. Las cremas con corticoides son las cremas de elección para el tratamiento, que deben aplicarse de forma controlada. En el corto plazo, son cremas muy seguras y no debe evitarse el ser aplicarlas cuando sean necesarias. Se aplican 1 o 2 veces al día. Su perfil de seguridad es excelente, cuando se aplican en ciclos cortos ("tratamiento de choque").
- No usar corticoides tópicos de alta potencia en cara ni genitales.
- Se debe aplicar la crema con corticoide junto con la hidratante, es recomendable

además aplicar 15 minutos antes la crema hidratante para favorecer la absorción de la crema de tratamiento.

- La crema de tratamiento no debe suspenderse antes de que desaparezca la dermatitis ni el prurito, porque reaparecerá el brote. Debe aplicarse el tiempo suficiente (1-3 semanas).
- La cantidad ideal de crema de tratamiento a aplicar se calcula de la siguiente forma: la cantidad aplicada sobre el pulpejo del dedo índice de un adulto serviría para tratar un área equivalente al doble de la palma de una mano.

#### FASE AGUDA:

- Compresas o fomentos (vendas mojadas también llamados apósitos húmedos) de suero fisiológico o manzanilla diluida 20 a 30 minutos 3 veces al día.
- Aplicación junto con los esteroides tópicos para controlar rápidamente la dermatitis. Crema esteroidea local, preparadas al 0.5 % y al 2 % del principio activo, según la exudación y el estado de la piel.
- Si las lesiones son generalizadas baños coloidales de avena o almidón.
- Si sepsis añadida usar antisépticos. (Sulfato de cobre) (CBMC)

#### FASE SUB-AGUDA:

- Compresas o fomentos (vendas mojadas también llamados apósitos húmedos) de agua hervida templada, solución salina, manzanilla diluida, avena o sulfato de magnesio al 33 %,  $\frac{1}{2}$  hora 3 o 4 veces al día.
- Aplicación junto con los esteroides tópicos para controlar rápidamente la dermatitis. Crema esteroidea local, preparadas al 0,5 % y al 2 % del principio activo, según la exudación y el estado de la piel.
- Iniciar tratamiento con inhibidores tópicos de calcineurina: (TCI)
- Lociones o emulsiones.

#### FASE CRÓNICA:

- Curas oclusivas con pasta lassar o crema esteroidea: Hidrocortisona 1 % crema, Triancinolona 0.1 % crema. (CBMC)
- Betametazona crema. (No emplear esteroides fluorados)
- Tratamiento con inhibidores tópicos de calcineurina: (TCI)

#### CRITERIOS PARA EL TRATAMIENTO ESTEROIDEO TÓPICO:

- Usar la preparación menos potente que controle el proceso patológico.
- Frecuencia de uso 1 vez al día en los más potentes.
- Uso dos veces por semana para evitar recaídas.
- Desmonte gradual o disminuir la potencia. Efecto rebote
- En lactantes: corticoides de baja potencia como hidrocortisona 1 % o al 2 % por periodos breves.
- En niños más grandes y adultos: corticoides de mediana potencia: Triamcinolona.
- En cara baja potencia.
- Tener en cuenta que las infecciones secundarias pueden agravarse por el tratamiento inmunosupresor sistémico y tópico.
- El empleo crónico de esteroides tópicos y sistémicos puede llevar a efectos secundarios como: Atrofia cutánea: telangiectasias, equimosis y estrías, además mala cicatrización de las heridas. Los esteroides tópicos en cara: rosácea esteroidea y dermatitis perioral.



#### INMUNOMODULADORES TÓPICOS:

##### INHIBIDORES TÓPICOS DE CALCINEURINA: (TCI)

- Son medicamentos de segunda clase en la terapia antiinflamatoria: Tracólimus y Pimecrólimus. Son cremas algo menos potentes que los corticoides, pero sí se pueden aplicar de forma más continuada.
- Son producidos naturalmente por las bacterias *Streptomyces* e inhiben la activación de células T, el bloqueo de la producción de citocinas proinflamatorias y mediadores de la reacción inflamatoria en la DA.
- También se ha demostrado que el tacrólimus afecta la activación de los mastocitos y disminuyen el número y capacidad del estímulo hacia las células

**dendríticas.**

- Las presentaciones disponibles de inhibidores de calcineurina disponibles son: tacrolimus tópico en ungüento al 0.03 y 0.1%, y también pimecrolimus crema al 1 %. (CBMC)
- Ambos agentes han demostrado ser eficaces a corto plazo de 3 a 12 semanas y a largo plazo hasta 12 meses en niños y adultos con enfermedad activa.
- El tacrólimus ha sido aprobado para la dermatitis atópica moderada a grave, mientras que el pimecrolimus es indicado para los casos leves a moderados y de seis semanas de estudios comparativos que apoyan un mayor efecto del tacrólimus durante este tiempo y periodo para todos los niveles de gravedad de la DA.

**TRATAMIENTO SISTÉMICO:****ANTIISTAMÍNICOS:**

- Uso de antihistamínicos sedantes: Difenhidramina 25 mg, Dexclorfeniramina 2 mg, Ciproheptadina 4 mg, Ketotifeno 1 mg. (CBMC)

Hidroxicina, Doxepina.

**CORTICOSTEROIDES ORALES:**

- En ocasiones de uso sistémico en ciclos cortos y debe discontinuarse de forma gradual a la vez que se instaura la terapia con corticoesteroides locales.

**VITAMINOTERAPIA:**

- Vitamina A tab 25000 udes. Complejo B. (CBMC)

**ANTIBIÓTICOS Y ANTIMICÓTICOS:**

- Si se sospecha infección secundaria.
- La mupirocina tópica puede ser utilizada para lesiones de la piel limitadas.
- Puede utilizarse Neobatín o Gentamicina en crema. (CBMC)
- La cefalexina suspensión de 125 mg o cap 500 mg (CBMC) es una primera opción común cuando se necesitan antibióticos orales.
- La presencia de estafilococo aureus resistentes a la penicilinas requeriría (oxacilina (CBMC), dicloxacilina, o

**cloxacilina)**

- En el tratamiento de la infección secundaria por herpes virus (erupción variceliforme de Kaposi): Aciclovir: 200 mg4v/día por 10 días. (CBMC)
- En infecciones por dermatofitos: uso de antimicóticos tópicos o sistémicos: Ketoconazol, fluconazol, miconazol, terbinafina (CBMC) itraconazol.

**INMUNOMODULADORES:**

- Levamisol tab 150 mg. (CBMC)
- Factor de transferencia. (CBMC)
- Uso de Interferon gamma. (CBMC)
- Azatriopina tab 50 mg. (CBMC)
- Ciclosporina tab 25 mg. (CBMC)
- Metotrexato. (CBMC)
- Mofetil Micofenolato TAB 500 mg. (CBMC)
- Inhibidores de la fosfodiesterasa: R20-17-24.

**FOTOTERAPIA:**

- Luz ultravioleta.
- PUVA: Fotoquimioterapia con metoxisolarenos orales.

**PROVIOTICOS:****MONOCLONALES:**

- Rituximab: Anticuerpo monoclonal anti CD20, citotóxico para las células pre B y células B maduras.
- Omalizumab: Anticuerpo monoclonal de ratón humanizado que se une a la inmunoglobulina E libre.
- Ligelizumab: Un nuevo anticuerpo anti-IgE desarrollado de manera reciente
- Dupilumab, anticuerpo monoclonal humano dirigido contra IL-4R $\alpha$ , el receptor de la IL-4 y la IL-13.
- Ustekinumab: (anti-IL-12/IL-23) y un inhibidor de IL-22 (ILV- 094) están actualmente bajo investigación para la DA.

**OTROS ESTUDIOS EN CURSO:**

- Estudios clínicos con inhibidores de la IL-31.
- Con un anticuerpo que previene la interacción de la linfopoyetina estromal tímica (TSLP) y su receptor.
- Otras terapias innovadoras dirigidas a orientar las vías de transducción de señales para una variedad de células

inmunes, citocinas y quimiocinas, por ejemplo, cinasa janus (JAK)1, JAK2, JAK3, SHIP1, GATA-3, enzimas clave para la activación de células T como la fosfodiesterasa 4 (PDE4) o una molécula responsable de la activación Th2 del receptor de la prostaglandina D2 (CRTH2).

- Tocilizumab, un anticuerpo IL-6R; muy reciente.

#### OTRAS ALTERNATIVAS DE TRATAMIENTO:

- Tratamiento psicológico. (Sedantes, relajación)
- Medicina Natural y Tradicional.
- Homeopatía.

#### CRITERIOS DE REMISIÓN: (A la ASS)

- Pacientes en fases agudas.
- Pacientes con afectación de grandes extensiones de piel.
- Pacientes con dermatitis complicadas.

#### REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Charman C, Williams H. Outcome measures of disease severity in atopic eczema. *Arch Dermatol.* 2000; 136(6):763-69.
2. Gollner G P, Muller G, Alt R, Knop J, Enk A H. Therapeutic application of T cell receptor mimic peptides or cDNA in the treatment of T cell-mediated skin diseases. *Gene Ther.* 2000; 7(12):1000-04.
3. Moreno J C. Dermatitis atópica. *Alergol Inmunol Clin.* 2000; 15(5): 279- 98.
4. Molckhou P. Food allergy and Atopic Dermatitis-new insights. *ACI Int.* 2001; 13(5): 224-25.
5. Novak N, Kraft S, Bieber T. Phenotypic and Functional properties of antigen presenting cells in Atopic Dermatitis. *ACI Int.* 2001; 13(3): 117-21.
6. Werfel T, Wedi B, Wittman M, Breuer K, Gutzmer R, Petering H, Dulky Y, et al. Atopic Dermatitis - trigger factors and pathophysiology. *ACI Int.* 2001; 13(3): 85-90.
7. Darsow U, Ring J. Atopic eczema, allergy, and the atopy patch test. *ACI Int.* 2002; 14(4): 170-73.
8. Kapp A, Papp K, Bingham A, Folster-Holst R, Ortonne J P, Potter P C, et al. Long-term management of atopic dermatitis in infants with topical

pimecrolimus, a nonsteroid anti-inflammatory drug. *J Allergy Clin Immunol.* 2002;110: 277-84

9. Pérez M L, Ortega A, Macías V. Guías de consulta "Manejo y Prevención de Variadas Enfermedades Alérgicas". 2da edición. Cienfuegos: Ed. Damují; 2003.
10. Pérez-Pacaréu M L. Manual de Laboratorio en Alergología. Técnicas in vivo. 1era ed. Cienfuegos: Ediciones Damují; 2004.
11. Staab D, Diepgen TL, Fartasch M, Kupfer J, Lob-Corzilius T, Ring J, et al. Age related, structured educational programmes for the management of atopic dermatitis in children and adolescents: multicentre, randomised controlled trial. *BMJ.* 2006; 332: 933-8.
12. Atopic eczema in children. Management of atopic eczema in children from birth up to the age of 12 years. *Clinical Guideline December 2007.* London: NW1 4RG; 2007.
13. Vidal D, Calvet R, Smandia J A. Inmunoterapia específica con alérgenos de los ácaros del polvo doméstico en un adulto con dermatitis atópica grave. *Actas Dermosifiliogr.* 2008; 99: 746-7.
14. Wollenberg A, Reitamo S, Girolomoni G, Lahfa M, Ruzicka T, Healy E, et al. Proactive treatment of atopic dermatitis in adults with 0.1% tacrolimus ointment. *Allergy.* 2008; 63: 742-50.
15. Leung DM, Eichenfield L F, Boguniewicz M. Dermatitis atópica (eccema atópico). In: Pitzpatrick. *Dermatología en Medicina General.* 9na ed. Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana S. A.; 2009.p. 1327-43.
16. García S. Dermatosis frecuentes en América y el Caribe. La Habana: ECIMED; 2011.
17. Abbas A K, Lichtman A H, Pillai S. Respuestas inmunitarias dependientes de la IgE y enfermedades alérgicas. En: *Inmunología celular y molecular.* Madrid: Elsevier; 2012. p. 425-44.
18. Abbas A K, Lichtman A H, Pillai S. Técnicas de laboratorio usadas con frecuencia en inmunología. En: *Inmunología celular y molecular.* Madrid: Elsevier; 2012. p. 513-26.
19. Leonart R. Dermatitis Atópica. In: Zubeldía JM, Baeza M<sup>a</sup>L, Jaureguí I, Senen CJ. *Libro de las Enfermedades Alérgicas.* Bilbao: Fundación BB.AA.;

- 2012.p. 199-206.
20. Ring J, Alomar A, Bieber T, Deleuran M, Fink-Wagner A, Gelmetti C, et al. Guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) part I. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2012; 26:1045-60.
  21. Ring J, Alomar A, Bieber T, Deleuran M, Fink-Wagner A, Gelmetti C, et al. Guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) Part II. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2012; 26:1176-93.
  22. Schuhl J F, Ruvertoni F M. Dermatitis Atópica. Parte II. Manifestaciones de la enfermedad alérgica en los diferentes aparatos y sistemas. In: Méndez J I, Huerta J G, Bellanti J A, Ovilla R and Escobar A. *Alergia. Enfermedad multisistémica. Fundamentos básicos y clínicos*. Madrid: Panamericana; 2012. p. 235-241.
  23. Lennig D M. Dermatitis Atópica. En: Nelson. *Tratado de Pediatría*. 19 ed. Madrid: Elsevier; 2013. p. 838-43.
  24. Schneider L, Tilles S, Lio P, Boguniewicz M, Beck L, Le Bovidge J, et al. Atopic dermatitis: a practice parameter update 2012. *J Allergy Clin Immunol*. 2013; 131: 295-9.
  25. Wills-Karp M, Lewkowich I. Immunology Mechanisms of Allergic Disorders. In: Paul WE, editors. *Fundamental immunology*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2013. p. 1113-53.
  26. Boguniewicz M, Leung DY. Atopic Dermatitis. In: Adkinson N F, Bochner B F, Burks AW, Busse W W, Holgate S T, Lemanske R F, O'Hehir R E, eds. In: *Middleton's: Allergy: Principles and Practice*. 8ed. ed. Philadelphia, PA: Elsevier Mosby; 2014. p. 540-58.
  27. Chapel H, Haeney M, Misbah S, Snowden N. *Essentials of Clinical Immunology*. 6<sup>th</sup> ed. UK: Wiley Blackwell; 2014.
  28. Eichenfield L F, Tom W L, Chamlin S L. Guidelines of care for the management of atopic dermatitis: Section 1. Diagnosis and assessment of atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol*. 2014; 70 (2): 338-51.
  29. Flohr C, Mann J. New insights into the epidemiology of childhood atopic dermatitis. *Allergy*. 2014; 69: 3-16.
  30. Sidbury R, Davis D M, Cohen D E, Cordero K M, Berger T G, Bergman J N, et al. Guidelines of care for the management of atopic dermatitis. Section 3. Management and treatment with phototherapy and systemic agents. *J Am Acad Dermatol*. 2014; 71: 327-49.
  31. Sidbury R, Tom W L, Bergman J N, Cooper K D, Silverman R A, Berger T G, et al. Guidelines of care for the management of atopic dermatitis. Section 4. Prevention of disease flares and use of adjunctive therapies and approaches. *J Am Acad Dermatol*. 2014; 71: 1218-33.
  32. Tollefson M M, Bruckner A L. Manejo cutáneo en la dermatitis atópica. Reporte clínico sobre el cuidado de la piel en pacientes con dermatitis atópica (eccema) contemplando los aspectos clínicos, sociales y sus tratamientos actuales. *Pediatrics*. 2014; 134: e1735.
  33. Garnica P, Zúñiga C G, Huerta J G. Actualidades en el tratamiento sistémico de la dermatitis atópica en el paciente pediátrico. *Pediátricas*. 2015; 24(1):18-28.
  34. Lee J, Park C O and Lee K H. Specific immunotherapy in atopic dermatitis. *Allergy Asthma Immunol Res*. 2015; 7(3): 221-9.
  35. Lynch M D, Sears A, Cookson H, Lew T, Laftah Z, Orrin L, et al. Coxsackievirus A6 afectando niños con dermatitis atópica. *Clin Exp Dermatol*. 2015; 40(5):525-8.
  36. Storan E R, O'Gorman S M, McDonald I D and Steinhoff M. Role of cytokines and chemokines in itch. *Handb Exp Pharmacol*. 2015; 226:163-76.
  37. Zuluaga A, Cardona R. Dermatitis atópica. In: Rojas W, Anaya J M, Aristizábal B, Cano L E, Gómez L M, Lopera D. *Inmunología de Rojas*. 17ma ed. Medellín: Colombia; 2015. p. 451-58.
  38. Cabanillas B, Novak N. Atopic dermatitis and filaggrin. *Current Opinion in Immunology*. 2016, 42: 1-8.
  39. Chang Y S, Chiang B L. Mecanismos de trastorno del sueño en niños con dermatitis atópica y el papel del ritmo circadiano y la melatonina. *Int J Mol Sci*. 2016;17(4):462
  40. Kathuria P, Silverberg J I. Association of pollution and climate with atopic eczema in US children. *Pediatric Allergy and Immunology*. 2016; 27: 478-485
  41. Kowalski M L, Ansotegui I, Aberer W, Al-Ahmad M, Akdis M, Ballmer-Weber B

- K, et al. Risk and safety requirements for diagnostic and therapeutic procedures in allergology: World Allergy Organization Statement. World Allergy Org J. 2016; 9(33): 01-42.
42. Olivry T, Mayhew D, Paps YJ S, Linder K E, Peredo C, Rajpal D, et al. Early Activation of Th2/Th22 Inflammatory and Pruritogenic Pathways in Acute Canine Atopic Dermatitis Skin Lesions. J Invest Dermatol. 2016; 136: 1961-69.
43. Skabytska Y, Kaesler S, Volz and Biedermann T. El rol de la transmisión de señales inmunes innatas en la patogénesis de la dermatitis atópica y consecuencias para tratamientos. Semin Immunopathol. 2016; 38: 29-43.
44. Glatz M, Bosshard P and Schmid-Grendelmeier P. The Role of Fungi in Atopic Dermatitis. Immunol Allergy Clin N Am. 2017; 3: 63-74.
45. Sánchez J, Toro Y, Cardona R. Impacto clínico en la vida real de las recomendaciones de las guías para el manejo de la dermatitis atópica en una población tropical (cohorte TECCEMA). Rev Alerg Mex. 2017; 64(3):260-69.
46. Sun O. Complicaciones infecciosas en la dermatitis atópica. Immunol Allergy Clin N Am. 2017; 37: 75-93



GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA PARA EL TRATAMIENTO DE LA DERMATITIS ALÉRGICA DE CONTACTO:

## DERMATITIS ALÉRGICA DE CONTACTO (DAC)

### DEFINICIÓN:

Son erupciones cutáneas por un estado inflamatorio superficial de la piel determinada por el contacto con una sustancia o producto exógeno, que se produce en el mismo lugar del contacto con el alérgeno, con posible extensión del proceso a otras zonas y que resulta de una manifestación de hipersensibilidad de tipo IV, mediada por células, linfocitos T.

### CONSIDERACIONES:

- La dermatitis alérgica de contacto tiene una prevalencia que oscila entre un 2,3 % y el 6,2 %, de la población.
- Se sabe que la frecuencia de la alergia de contacto aumenta con la edad durante la infancia.
- Exposición a una sustancia o material al que la persona se ha sensibilizado previamente y son capaces de producir una reacción alérgica.
- La prueba de parche es el estándar de oro para la confirmación de la alergia de contacto, que es una reacción de hipersensibilidad tardía por células T.
- En los últimos 30 años, parece que hubo un aumento en la frecuencia de la alergia de contacto dentro de la población pediátrica. Esto se atribuye a una mayor exposición a los alérgenos a una edad más joven, las nuevas tendencias en la perforación del cuerpo, el uso de productos cosméticos, y la participación en deportes y aficiones, además de un mejor reconocimiento de la alergia al contacto y el aumento de las pruebas de parche en los niños. La alergia de contacto adquirida en la infancia tiene consecuencias importantes para el individuo, ya que puede afectar la calidad de vida al interferir con las actividades deportivas y la educación. También puede tener consecuencias importantes para la elección de la futura ocupación. En el estudio de Morbilidad Pediátrica en Ciudad Habana en Cuba en el 2006, se reportó un 11,4 % de prevalencia para alergias de contacto. El estudio en 1,200 niños en círculos infantiles de Matanzas, reportó el 27,2 % con alergias de contacto al níquel y bálsamo Peru, en el 2010.
- Es más frecuente en la mujer. La causa más frecuente de la DAC es el níquel, que está presente en los objetos de ropa y joyas. El cromo se considera la causa más frecuente de DAC en el hombre, en trabajadores de la construcción, dando lugar a una dermatitis profesional.
- Es frecuente en los adultos jóvenes, en edad socialmente activa debido al contacto con sustancias que pueden comportarse como alérgenos ya sea en centro laboral, estudiantil o en su hábitat.

### ETIOLOGÍA:

Estos alérgenos casi siempre son químicos de bajo peso molecular (haptenos); la

mayoría son de menos de 1,000 daltones y son además electrofílicos e hidrofóbicos.

Se han descrito más de 2.000 sustancias que generan reacciones tipo IV (30 alérgenos).

- Contacto de metales:

#### **NÍQUEL:**

- Objetos cromados, medallas, relojes, joyería y monedas.
- Accesorios y metales en la ropa : botones, hebillas, cierres, clips metálicos, llaves.
- Sombras para los párpados.
- Agentes catalizadores
- Refrigerantes.
- Alimentos: tomates, judías.

#### **CROMO:**

- Curtido del cuero: zapatos, guantes, cinturón.
- Detergentes, agua de lejía: trazas de sales de cromo.
- Maquillaje (sombra para párpados).
- Ropa: Uniforme militar de color verde.
- Tatuajes permanentes de color verde.
- Teléfono celular con revestimiento de superficie cromado.
- Fármacos. (Antibióticos, anestésicos tópicos, colirios)
- Cosméticos.
- Plantas. ( Hiedra venenosa)
- Colorantes.
- Tintes de cabello.
- Calzados.
- Cementos.
- Jabones, perfumes, dentríficos, desodorantes.
- Lanolina y sus derivados.
- Caucho y sus derivados.
- Pinturas, resinas, petróleo y derivados.

#### **ALÉRGENOS MÁS FRECUENTES:**

1. Sulfato de níquel
2. Cromatos (bicromato de potasio)
3. P-fenilendiamina

- Bálsamo de Perú
- Timerosal
- Mercurio
- Tiosulfato sódico de oro
- Sulfato de Neomicina
- Bacitracina

- Benzocaína
- Resina epóxica
- Mezcla de perfumes
- Formaldehído
- Ester del ácido parahidroxibenzoico
- Sulfato de cobalto
- Cobalto
- mercaptobenzotiazol
- Quaternium 15
- Alquitrans de madera
- Tiuram (aceleradores de la vulcanización de la goma)

#### **LOS ALÉRGENOS MÁS COMUNES CAUSANTES DE SENSIBILIZACIÓN; SEGÚN EL SISTEMA EUROPEO DE VIGILANCIA DE LA RED DE ALERGIA POR CONTACTO DE 2002-2010:**

- Sulfato de níquel.
- Bicromato de potasio.
- Cloruro de cobalto.
- Sulfato de neomicina.
- Bálsamo del Perú.
- P-fenilendiamina (PPD).
- Metilcloroisotiazolinona (MCI)/metilisotiazolinona (MI).
- Mezcla de fragancias.
- Alcoholes de lanolina, y colofonia.

Los alérgenos sensibilizadores más comunes son los metales, las fragancias y los tintes para el cabello siendo responsable de la sensibilización el níquel y el bicromato de potasio.

#### **LOS 10 ALÉRGENOS MÁS FRECUENTES; SEGÚN LA ACADEMIA AMERICANA DE DERMATOLOGÍA:**

1. Níquel
2. Tiosulfato sódico de oro
3. Bálsamo de Perú
4. Timerosal
5. Neomicina sulfato
6. Mezcla de perfumes
7. Formaldehido
8. Cobalto
9. Bacitracina
10. Quaternium 15

#### **LOS 10 ALÉRGENOS MÁS FRECUENTES:**

1. Sulfato de níquel
2. Cromatos (bicromato de potasio)
3. Mercurio
4. Bálsamo del Perú

5. Tiuram (aceleradores de la v. goma)
6. Sulfato de cobalto
7. mercaptobenzotiazol
8. P-fenilendiamina
9. Ester del ácido parahidroxibenzoico
10. Cobalto

#### AGENTES EN DERMATITIS OCUPACIONAL:

- Petróleo y grasas 11,7 %
- Plantas y sus compuestos 10,7 %
- Alcalis y sus compuestos 10,2 %
- Solventes y aceites minerales 9,2 %
- Metales plateados 8,0 %
- Acido crómico y cromatos 5,2 %
- Polvos 4,8 %
- Tintes en general 4,3 %
- Goma y sus componentes 4,2 %
- Cemento y hormigón 2,8 %
- Pinturas, barnices y lacas 2,2 %
- Resinas 2,2 %
- Productos biológicos 1,2 %
- Cianuros 1,2 %
- Derivados de la hulla 1,1 %
- Halógenos y derivados 1,2 %
- Aceites, grasas y ceras vegetales 0,6 %

#### NUEVOS SENSIBILIZANTES EN DAC DE INTERÉS:

##### METILCLOROISOTIAZOLINONA (MCI)/METILISOTIAZOLINONA (MI)

- La combinación de metilcloroisotiazolinona (MCI) con metilisotiazolinona (MI), más conocida como Kathon CG1 (MCI/MI), es un conservante ampliamente utilizado en cosméticos y productos de higiene debido a su eficacia y bajo costo.
- Con una tasa de sensibilización de un 4 % en España en el año 2012, su prevalencia ha ido creciendo de forma exponencial en los últimos años, y en la actualidad se estima que es responsable de hasta un 10 % de las DCA en España y Europa.
- MI fue nombrado alérgeno del año 2013 por la Sociedad Americana de Dermatitis de Contacto.
- La DCA a MCI/MI y/o MI se manifiesta como un eczema subagudo o crónico que puede afectar cualquier parte del cuerpo: la localización más frecuente es un eczema de manos que en ocasiones pasa inadvertido como un eczema irritativo tipo del ama de casa; también es frecuente la afectación de la cara, especialmente en

mujeres jóvenes por uso de cosméticos; se ha descrito la afectación generalizada como un eczema difuso o en parches con acentuación en los pliegues, que puede llegar a confundirse con una dermatitis atópica con mala respuesta al tratamiento, así como la localización perianal por sensibilización a MCI/MI contenido en toallitas higiénicas, o en forma de dermatitis aerotransportada por pinturas.

- Debe valorarse la prueba de parche ante la sospecha.

#### CORTICOIDES:

- Los corticoides son una de las principales herramientas terapéuticas de las que disponemos, la sensibilización a estas sustancias varía del 0,2 al 5 %.
- Se puede presentar una DAC tras la reexposición sistémica a corticoides que hayan sido administrados previamente por vía tópica.

#### FRAGANCIAS:

- Una fragancia es cualquier ingrediente básico utilizado en la fabricación o manufactura de materiales por sus propiedades olorosas. Un perfume es una composición creativa o producto compuesto entre 10 y 300 fragancias.
- Las fragancias son alérgenos ubicuos, presentes no solo en cosméticos, sino en todo tipo de productos del hogar. Evitar su contacto es una tarea difícil para los pacientes sensibilizados, que suelen presentar eczemas crónicos de difícil manejo terapéutico y que provocan un importante deterioro de la calidad de vida del paciente.
- Las fragancias representan la segunda causa más frecuente de alergia de contacto en nuestro medio tras la alergia a metales, con una positividad en las pruebas de contacto que varía entre un 1,7 y un 15,1 %, y son la causa más frecuente de alergia a cosméticos.

#### ETIOPATOGENIA:

La DAC es una reacción retardada tipo IV que se produce por el contacto de la piel con los alérgenos que activan las células T específicas de antígeno en un individuo sensibilizado.

**FASE SENSIBILIZANTE:**

- La fase aferente o sensibilizante tiene un período de duración de 10 a 14 días.
- La inmunidad innata se activa y se liberan interleucinas inespecíficas como interleukina 1 (IL)-1, IL-1b, factor de necrosis tumoral alfa (TNF) factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos (GM-CSF), e interleukinas 8 y 18 (IL8-IL18) por parte de los queratinocitos.
- El hapteno se pone en contacto con proteínas de la epidermis y es captado por la célula de Langerhans (macrófago) y células dendríticas situadas en la capa suprabasal de la epidermis. Al hacer contacto con el alérgeno, lo ingieren, y después de una degradación parcial lo convierten en un antígeno completo y presentan al antígeno procesado a los linfocitos T formando las células de memoria CD<sub>4+</sub>.
- Este antígeno completo es reciclado en su superficie, portando el antígeno, migran a las áreas paracorticales T-dependientes de los ganglios linfáticos donde interactúan con los linfocitos T helpers CD4, para activar las células T específicas de antígeno (es decir, TH1, TH2, TH17, y las células T reguladoras [Treg]). Estos linfocitos CD4 tienen receptores CD3, que se encuentran en todas las células T y no son específicos. Los receptores CD3 se ligan a los receptores específicos T<sub>i</sub>, y de esta manera el antígeno asociado con la molécula clase II (HLA-DR), se acopla al receptor específico T<sub>i</sub>. La unión en cross link de las moléculas receptoras CD3 y CD4 potencia la respuesta de las células T.

**FASE REEXPOSICIÓN:**

- La fase eferente o de desencadenamiento aparece a las 48 h de la reexposición a la sustancia sensibilizante.
- Al cabo de unas horas de ponerse en contacto con el hapteno que sensibilizó al individuo, las células T específicas de antígeno se activan por medio de la liberación de citocinas e inducen un proceso inflamatorio hacia la zona del contacto produciéndose así la lesión.
- Las células de Langerhans producen y liberan IL1, al presentar el antígeno procesado a los linfocitos CD4. La IL1 (factor activador de linfocitos) activa las

células T, para sintetizar y liberar interleucina 2 (IL2) (factor de crecimiento de las células T) e interferón gamma (INF $\gamma$ ). Estas tres citoquinas clásicamente son consideradas responsables de la respuesta inmunológica en la fase eferente de las reacciones mediadas por células.

- El INF $\gamma$  activa las células T citotóxicas y los macrófagos y conjuntamente con la IL2, atrae a las células T con memoria y efectoras hacia el sitio donde se produce el estímulo. Los mediadores químicos del INF $\gamma$  son responsables de la aparición de la espongiosis en la epidermis y del infiltrado dérmico, signos fundamentales de la dermatitis alérgica de contacto. Finalmente, por su propia acción, aumenta la producción de otras citoquinas como la IL1 y TNF.
- Además de las interleucinas 1 y 2, el INF $\gamma$  y el TNF, otras citoquinas (interleucinas 3 y 6 (IL3, IL6) y el factor de estimulación de la colonia de granulocitos macrófagos (GM-CSF), participan en esta fase eferente de la respuesta inmune.
- El GM-CSF contribuye a provocar el flujo de los monocitos al sitio de inducción. La IL 3 tiene un efecto estimulante en los macrófagos, y la IL 4 regula el HLA-DR de las células de Langerhans. También se ha demostrado que las IL4 y 5 tienen una importancia crucial en la inflamación alérgica.
- Hay un factor derivado de las células T (antigen binding factor) que degranula la serotonina del mastocito, y provoca inflamación.
- Las aminas vasoactivas tienen una función reguladora importante en la dermatitis alérgica al inducir grietas endoteliales que permiten el ingreso o egreso de células efectoras. Asimismo, se ha observado la elevación de los niveles de histamina en el suero, durante estas reacciones inmunológicas.

**FASE DE RESOLUCIÓN:**

- La histamina desempeña también un papel importante en la fase resolutive de la reacción inmunológica, estimulando los linfocitos T CD8, que son células citotóxicas supresoras.
- Los macrófagos también pudieran intervenir en la fase terminal de la reacción por la vía de producción de

prostaglandinas, que inhiben la IL 2 y la activación de las células natural killer (NK).

- Por lo tanto, la histamina y la prostaglandina, que son mediadoras para el desarrollo de estas reacciones, también desempeñan un papel en la supresión de las mismas.
- Por último, la descamación y degradación celular o enzimática, y la destrucción de las células de Langerhans contribuyen a la resolución de la respuesta alérgica.

#### FACTOR GENÉTICO:

- Como vemos participa el complejo mayor de histocompatibilidad con la presencia de los antígenos específicos leucocitario humano (HLA) clase II (DR) en pacientes con alergia al níquel, cromo y cobalto.

#### FACTORES DESENCADENANTES:

- Edad del paciente; más frecuente en el adulto joven.
- Piel dañada por otras dermatosis.
- Aplicación reiterada del contactante.
- Aumento de la sustancia o de la piel expuesta.

#### CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS:

Se presenta una reacción cutánea que puede ser de intensidad:

- Leve.
- Moderada.
- Grave.

Dependiente del:

- Tipo de sustancia
- Tiempo de exposición
- Zona del cuerpo expuesta
- Sensibilidad individual

#### FORMA AGUDA:

- Duración de días a semanas.
- Reacción eczematosa bien localizada en el lugar del contacto.
- Lesiones de: Pápulas, eritema, vesículas y exudación. Excoriaciones e intenso prurito.

#### FORMA CRÓNICA:

- Lesiones secas y decamativas.
- Lesiones de pseudo- pápulas, escamación,

liquenificación que pueden llegar a fisuración.

- Puede presentarse liquenificación y prurito.

#### OTRAS FORMAS:

##### DAC INDUCIDA / SISTÉMICA.

- Sensibilizaciones tópicas -alérgenos (generalizado)
- Se ingieren o adquieren por vía sistémica estos alérgenos Ej: vapores y humos endurecedores, pegamentos epoxy y oleoresinas de plantas.

##### DAC AEROTRANSPORTADA:

- El alérgeno llega a la piel sin contacto directo, existe presente en el ambiente. Semeja a fotodermatitis.
- Fotosensibilidad inducida por medicaciones y productos químicos (exógenos o endógenos)



#### LABORATORIO:

##### EXÁMENES DE LABORATORIO:

##### 1. Exámenes hemáticos. (Observación de eosinofilia)

- Lámina periférica.
- Leucograma c/diferencial.
- Conteo absoluto de eosinófilos.

##### PRUEBAS INMUNOLÓGICAS:

- Ensayos de transformación de linfocitos (LTTS). Esta prueba se realiza para evaluar sensibilizaciones a níquel y otros metales.

##### PRUEBAS ALÉRGICAS CUTÁNEAS:

##### PRUEBA DE PARCHE:

- La prueba de parche es el estándar de oro para la confirmación de la alergia de

**contacto.**

- La prueba intenta recrear, *in vivo*, una reacción alérgica a concentraciones no irritantes de un alérgeno que se suspende en un vehículo.
- Tener en cuenta las características de la piel y las posibles contraindicaciones para la prueba.
- El diagnóstico de certeza se hace mediante las pruebas epicutáneas de parche con lectura demorada (24/48/72 horas).

**SELECCIÓN DE ALÉRGENOS:**

- La selección de alérgenos depende de la historia, el examen físico y la disponibilidad de los alérgenos.
- Las ocupaciones o profesiones pueden conducir a pruebas de alérgeno específicos.
- Más a menudo, una serie estándar se utiliza como un punto de partida inicial.

**COLOCACIÓN DEL PARCHES:**

- Los alérgenos se colocan de manera típica en la porción superior de la espalda, ya que es la zona más estudiada para la reproducibilidad en las pruebas de parche.
- Cuando se prueba solo un número limitado de los alérgenos, o si todos los alérgenos no caben en la espalda del paciente, es aceptable colocarlos en la parte superior externa del brazo.
- Mientras que a veces es necesario colocar parches en zonas distintas de la espalda superior (es decir, los brazos, piernas y abdomen), estas áreas son sitios no estándar de colocación y pueden asociarse con reacciones falsas negativas o positivas.

**LECTURA DE LA PRUEBA DE PARCHES:**

- En la actualidad todos los sistemas de pruebas de parche están diseñados para ocluir los alérgenos en la piel del paciente durante 2 días, lo que permite una penetración adecuada del alérgeno en la

**piel.**

- El levantamiento de las pruebas a las 48 h. Una primera interpretación se realiza después de que las pruebas de parche se remueven.
- Una segunda o lectura retardada debe realizarse 72 a 168 horas después de que los alérgenos se aplicaron de manera inicial. Esta lectura es de suma importancia para distinguir las reacciones irritantes de verdaderas reacciones alérgicas y para identificar las reacciones alérgicas que no aparecen en el momento de la remoción del parche.
- De acuerdo al alérgeno, pueden ser necesarias lecturas retardadas más allá de ese tiempo. Algunos ejemplos de alérgenos que requieren lecturas retardadas incluyen neomicina, níquel, y los corticoesteroides tópicos.
- Existe una técnica que consiste en cámaras de aluminio que llevan adherido un pequeño disco de material poroso y en él se depositan las sustancias. Se aplica directamente sobre la piel sin manipulación previa.

**INTERPRETACIÓN:**

+? Reacción dudosa (eritema mínimo)

+ Reacción positiva débil (eritema)

++ Reacción positiva fuerte (eritema, pápula, infiltración y vesículas)

+++ Reacción positiva extrema (ampolla)

- Reacción negativa

IR Reacción irritante de cualquier tipo

NT Patch Test no realizado

**DIAGNÓSTICO:**

- Anamnesis: Se realizará con una Historia Clínica exhaustiva identificándose el agente causal. Fundamental la distribución y localización de las lesiones.
- Examen físico: Nos mostrará las lesiones distribuidas en la zona del contacto que muchas veces dibujan el objeto. (Ejemplo:

calzado, guantes cintos etc).

- Prueba epicutánea de Parche. La prueba de parche es el estándar de oro para la confirmación de la alergia de contacto.
- Test de transformación linfocítica.

#### OTRAS PRUEBAS

- Pruebas abiertas de aplicaciones repetida (ROATS).
- Pruebas de parche de atopia (APT).

#### DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL:

- Dermatitis atópica.
- Dermatitis seborreica.
- Dermatofitosis.
- Psoriasis.

#### TRATAMIENTO:

(CBMC): Existencia en Cuadro Básico de Medicamentos en Cuba

#### TRATAMIENTO ESPECÍFICO

- Eliminar la causa del entorno del paciente.
- Reducir la exposición a irritantes domésticos y ocupacionales, en utilizar guantes de plástico, en evitar los jabones abrasivos y en lubricar la piel después de la realización de labores domésticas.

#### TRATAMIENTO INESPECÍFICO:

#### TRATAMIENTO GENERAL:

- Medidas generales: Cuidados de la piel. No uso de sustancias irritantes en las zonas afectas como jabón y detergentes.
- Usar cremas hidratadas.

#### TRATAMIENTO LOCAL:

- El tratamiento será el del eccema subagudo o crónico.

#### TRATAMIENTO SISTÉMICO:

- Antihistamínicos.
- Corticosteroides.

#### OTROS MEDICAMENTOS:

- Antibióticos y antimicóticos si se sospecha infección secundaria.
- Vitaminoterapias Vit A. Complejo B. (CBMC)

#### OTRAS ALTERNATIVAS DE TRATAMIENTO:

- Tratamiento psicológico. (Sedantes, relajación)
- Medicina Natural y Tradicional.

#### CRITERIOS DE REMISION: (A la ASS)

- Pacientes con dermatitis complicadas.
- DAC Ocupacional.

#### REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Martin S, Simon JC. Effectors T Cells and Regulatory T Cells in Allergic Contact Dermatitis. *ACI Int.* 2001; 13(3): 117-21.
2. Pérez M L, Ortega A, Macías V. Guías de consulta "Manejo y Prevención de Variadas Enfermedades Alérgicas". 2da edición. Cienfuegos: Ed. Damují; 2003.
3. Skoet R, Zachariae R, Agner T. Contact dermatitis and quality of life: a structured review of the literature. *Br J Dermatol.* 2003;149:452-6.
4. Belsito D V. Dermatitis alérgica por contacto. In: Pitzpatrick. *Dermatología en Medicina General* 9na ed. Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana S. A. ; 2003.p. p 1308-23.
5. García S. Dermatosis frecuentes en América y el Caribe. La Habana: ECIMED; 2011.
6. García-Gavín J, Armario-Hita J C, Fernández-Redondo V, Fernández-Vozmediano J M, Sánchez-Pérez J, Silvestre J F, et al. Epidemiología del eczema de contacto en España. Resultados de la Red Española de Vigilancia en Alergia de Contacto (REVAC) durante el año 2008. *Actas Dermosifiliogr.* 2011; 102(2): 98–105.
7. Uter W. La epidemiología de la alergia de contacto en Europa. Situación actual y perspectivas. *Actas Dermosifiliogr.* 2011; 102(1):4-7.
8. Farreras Valentí P, Rozman C. Medicina interna. Procesos dermatológicos frecuentes. *Dermatitis de contacto alérgica.* Madrid: Elsevier; 2012.
9. Chapel H, Haeney M, Misbah S, Snowden N. *Essentials of Clinical Immunology.* 6<sup>th</sup> ed. UK: Wiley Blackwell; 2014.
10. Bieber T, Jagobi C. Atopic and contact Dermatitis. Part five. *Allergy Disease.*

- In: Rich R R, Fleisher T A, Shearer W T, Schroeder (JR) H W, Frew A U, Weyand C M, editors. *Clinical immunology. Principles and Practice*. Washington: Elsevier Saunders; 2013. p. 531-42.
11. Leiva M, Francés L, Silvestre J F. Actualización en la dermatitis de contacto alérgica por metilcloroisotiazolinona/metilisotiazolinona y metilisotiazolinona. *Actas Dermosifiliogr*. 2014; 105(9):840---46.
  12. González-Muñoz P, Conde-Salazar L, Vañó-Galván S. Dermatitis alérgica de contacto a cosméticos. *Actas Dermosifiliogr*. 2014; 105(9): 822-32.
  13. Nixon R L, Diepgen T. *Contact Dermatitis*. In: Adkinson N F, Bochner B F, Burks AW, Busse W W, Holgate S T, Lemanske R F, O'Hehir R E. eds. In: *Middleton's: Allergy: Principles and Practice*. 8ed. ed. Philadelphia, PA: Elsevier Mosby; 2014. p. 565-73.
  14. Teixeira V, Coutinho I, Gonçalo M. Allergic contact dermatitis to metals over a 20-year period in the Centre of Portugal: evaluation of the effects of the European directives. *Acta Med Port*. 2014;27(3):295-303.
  15. Loidi- L, Hervella M, Larrea M, Santesteban R, Agulló A and Yanguas I. Lip eczema. Experience in the Contact Dermatitis Unit of a Spanish tertiary hospital. *An Sist Sanit Navar*. 2015; 38(3):409-16.
  16. Smith V M, Clark S M, Wilkinson M. Allergic contact dermatitis in children: trends in allergens, 10 years on. A retrospective study of 500 children tested between 2005 and 2014 in one UK centre. *Contact Dermatitis*. 2015; 74: 37-43.
  17. Hervella-Garcés M, García-Gavín J, Silvestre-Salvador J F. The Spanish standard patch test series: 2016 update by the Spanish Contact Dermatitis and Skin Allergy Research Group (GEIDAC). *Actas Dermosifiliogr*. 2016; 107(7):559-66.
  18. Marín-Cabañas I, Silvestre J F. Nuevos sensibilizantes en dermatitis de contacto alérgica de interés para todos los dermatólogos. *Piel (Barc)*. 2015; 30 (7): 406-09.
  19. Kowalski M L, Ansotegui I, Aberer W, Al-Ahmad M, Akdis M, Ballmer-Weber B K, et al. Risk and safety requirements for diagnostic and therapeutic procedures in allergology: World Allergy Organization Statement. *World Allergy Org J*. 2016; 9(33): 01-42.
  20. Mowad C M, Anderson B, Scheinman P, Pootongkam S, Nedorost S, Brod B. Dermatitis de contacto alérgica: diagnóstico y evaluación del paciente. *J Am Acad Dermatol*. 2016; 74: 1029-40.
  21. Zaragoza V, Blasco R, Vilata J J, Pérez A, Sierra C, Esteve A, de la Cuadra J. Allergic contact dermatitis due to cosmetics: A clinical and epidemiological study in a tertiary hospital. *Actas Dermosifiliogr*. 2016; 107(4): 329-36.



#### GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA PARA EL TRATAMIENTO DEL SÍNDROME URTICARIANO:

#### SÍNDROME URTICARIANO (SU)

##### DEFINICIÓN:

La urticaria es una erupción transitoria de la dermis, de evolución aguda o crónica, de variada etiología, caracterizada por una lesión típica, el habón urticariano o roncha, acompañado a su alrededor de eritema y asociado a prurito, algunas veces una sensación de ardor y cuya piel regresa a la normalidad usualmente entre 1 a 24 horas.

Cuando la manifestación además de la piel se extiende a los tejidos subcutáneos, ocurre el edema alérgico subcutáneo, (edema angioneurótico) que puede durar hasta 72 horas.

##### EPIDEMIOLOGÍA:

- La urticaria es tan frecuente que se considera que entre un 15 % a un 25 % de la población la tienen o la tendrán.
- En los últimos años se ha observado un aumento de las hospitalizaciones por urticaria o angioedema en algunos países.
- El 20 % de las personas experimentan por lo menos un episodio de urticaria aguda (UA) en la vida. De ellos el 0.1 % va a

**desarrollar de forma espontánea urticaria crónica. (UC)**

- Entre el 25 % al 40 % de los pacientes experimentan angioedema.
- Más frecuente en mujeres, entre la 3era y 4ta década de la vida.
- Trastornos autoinmunes pueden presentarse en el 40 a 45 % de pacientes con urticaria crónica espontánea.
- En el 70 por ciento de los pacientes se resuelve en menos de un año. En el resto puede durar más tiempo. De hecho, en el 11 al 14 % puede durar más de cinco años.

#### **CLASIFICACIÓN:**

(Según el tiempo de duración)

#### **URTICARIA AGUDA: (UA)**

- Cuando se presenta un brote o varios en un período menor de 6 semanas.
- La etiología casi siempre es desconocida.
- Afecta entre un 10 % y un 20 % de la población.

#### **URTICARIA CRÓNICA:**

- Cuando la duración excede este tiempo. (Más de 6 semanas)
- En el 50 % la etiología no es bien precisada.
- Puede presentarse en brotes continuos o episódicos.
- Puede ser recurrente.

Las urticaria pigmentosa (mastocitosis), la vasculitis urticariana, la urticaria al frío familiar y el edema angioneurótico hereditario, no son considerados subtipos de urticarias por tener mecanismos de patogenidad diferentes.

#### **CLASIFICACIÓN CLÍNICA:**

#### **URTICARIA CRÓNICA ESPONTÁNEA (UCE):**

- Se estima que la prevalencia puntual de UCE es de 0.5-1 %.
- En UCE hay apariciones espontáneas de erupciones, angioedema o ambos debido a causas conocidas en el 10 % de los casos o desconocidas en el 90 % de las mismas.
- Dentro de las causas conocidas en el 80 % de los casos se debe a autoinmunidad, alergia alimentaria, e infecciones crónicas

**incluyendo infecciones virales como hepatitis B y C, virus Epstein-Barr y virus del herpes simple, infecciones por *Helicobacter pylori* e infecciones parasitarias helmínticas.**

- Condiciones sistémicas mediadas por el complemento (crioglobulinemia, enfermedad del suero), enfermedades del tejido conectivo (lupus eritematoso sistémico), neoplasias (trastornos linfoproliferativos), trastornos endocrinos o terapias hormonales (tumores ováricos y uso de anticonceptivos orales, respectivamente) y autoanticuerpos antitiroideos se han correlacionado con UCE.
- Se cree que la autoinmunidad por autoanticuerpos (AAcs) IgE o IgG desempeña un papel importante en la etiología y la patogénesis de la UCE en una subpoblación de pacientes.
- En algunos pacientes puede presentarse ante estímulos no específicos como: ejercicio, stress, cambios ambientales.

#### **URTICARIA CRÓNICA INDUCIBLE (UCInd):**

- En la UCInd hay un estímulo conocido que desencadena los síntomas.
- El dermatografismo sintomático, estímulos colinérgicos, de contacto, acuagénicos, las físicas como frío y calor, por presión, el sol, la vibración, pueden estar en relación con sus desencadenantes.

#### **CLASIFICACIÓN INMUNOALÉRGICA:**

#### **INMUNOLÓGICAS:**

Está asociada a una historia personal o familiar de atopia.

- Hipersensibilidad tipo I.
- Hipersensibilidad tipo II.
- Hipersensibilidad tipo III.
- Hipersensibilidad tipo IV.

#### **NO INMUNOLÓGICAS:**

- Por una manifestación de mecanismo enzimático.
- Por liberación de histamina.
- Por inhibición en la vía de la ciclooxigenasa con liberación de prostaglandinas.

Los síntomas de urticaria crónica aparecen

en muchos pacientes sin un estímulo exógeno que pueda ser identificado.

- Físicas
- Histamino-liberación (Alimentos, medicamentos, MCI)
- Tóxicas
- Hormonales
- Estrés

#### INMUNOLÓGICAS:

##### TIPO I: ALÉRGICA: Mediada por IgE

- Alimentos.

La urticaria aguda es la manifestación más frecuente de alergia a alimentos.

Aparece por ingestión, contacto o inhalación del alimento, puede ser localizada o generalizada y en ocasiones puede formar parte de un cuadro anafiláctico.

Alimentos como mariscos, pescados, leche, huevo, legumbres, frutas, frutos secos.

- Medicamentos.

Las manifestaciones cutáneas son las más frecuentes de las reacciones adversas a fármacos. Los medicamentos que suelen estar implicados son los antibióticos β-lactámicos (amoxicilina, penicilina, cefalosporinas) u otros antibióticos, y los analgésicos, antiinflamatorios y antipiréticos no esteroideos (ácido acetilsalicílico, ibuprofeno, etc.)

- Aeroalérgenos.

La exposición a alérgenos, como pólenes, ácaros o epitelio de perro, gato, caballo, etc., puede producir urticaria de contacto generalizada o angioedema palpebral.

- Picaduras de insectos.

Los himenópteros (avispa y abeja) pueden ser responsables de reacciones de urticaria, angioedema y reacciones anafilácticas.

- Látex.

La sensibilización se produce por contacto y manipulaciones repetidas con látex, siendo esta la vía sensibilizante más frecuente.

#### TIPO II: CITOTÓXICA:

Autoanticuerpos contra Fc e IgE. Enf. Autoinmunes.

- Artritis reumatoidea
- LES

#### TIPO III: POR COMPLEJO INMUNE

- Enf. autoinmunes.
- LES

#### TIPO IV: CELULAR

- Tuberculosis.
- DAC.
- Enf. Behcet.

#### CAUSAS NO INMUNOLÓGICAS:

##### 1. PATOLOGÍAS DIGESTIVAS:

- Colecistopatías litiásicas o no litiásicas.
- Úlcus péptico.
- Gastritis crónicas.

##### 2. PARASITISMO INTESTINAL:

- Protozoos. (La *Giardia Lamblia* el más frecuentemente encontrado).
- *Áscaris*.
- *Strongiloides*.
- *Taenia Saginata o Solium*.
- *Trichuris*.

##### 3. INFECCIONES:

POR VIRUS: Los agentes biológicos más frecuentemente implicados son:

- Enterovirus.
- Parainfluenza 1,2 y 3.
- Virus sincitial.
- Adenovirus.
- Rinovirus.
- Influenza A y B.
- Ebstein-Barr.
- Parvovirus B19.
- Citomegalovirus.
- Herpes Simple.
- *Mycoplasma Pneumoniae*.
- Virus de la Hepatitis A,B y C.

#### POR HONGOS:

- Epidermofitosis.
- Candidiasis.

**POR BACTERIAS:**

- Estafilococo.
- Estreptococo.

**4. ALIMENTARIAS:**

- Trofoalérgenos.
- Alimentos histamino-liberadores.
- Conservante.
- Colorantes.

**5. MEDICAMENTOS:**

- Codeína.
- Morfina
- Tiamina.
- Penicilina
- ASA
- AINEs

**6. AGENTES FÍSICOS:**

- Dermográfismo,
- Ejercicio Físico.
- Térmicas (Frío y Calor)
- Vibratoria.
- Colinérgica.
- Solar.
- Presión.
- Acuagéncas.

**7. POR CONTACTO:**

- Irritantes.

**8. POR PICADURA DE INSECTOS:****9. INHALABLES:**

- Ácaro del polvo de casa.
- Epidermis y caspa de animales domésticos.
- Pólenes.

**10. ENDOCRINAS: (Hormonales)**

- Hipertiroidismo.
- Menarquia.
- Menstruación.
- Embarazo.
- Menopausia.

**11. ENFERMEDADES SISTÉMICAS:**

- Leucemias.
- Linfomas.
- Alteraciones hepáticas.

- Mastocitosis.

**12. REACCIONES TRANSFUSIONALES.****13. PSICÓGENAS: Ansiedad****14. MEDIADA POR COMPLEMENTO:**

- Angioedema hereditario
- Déficit adquirido de C1 inhibidor
- Enfermedad del suero.
- Reacciones a hemoderivados.
- Vasculitis.

**15. AGENTES DEGRANULADORES DEL MASTOCITO:**

- Contrastes radiológicos
- Opiáceos
- Polimixina B
- Curarínicos
- Antibióticos polianiónicos.

**16. HISTAMINOLIBERACIÓN:**

- Contrastes radiológicos.
- Alimentos: Mariscos, colorantes, conservantes, cacahuete.
- Medicamentos

**17. IDIOPÁTICAS.****18. MULTIFACTORIAL.****19. TÓXICAS:**

- Alimentos contaminados.
- Infecciones bacterianas.
- Venenos animales o vegetales.

**20. OTROS:**

- Urticaria papulosa (prúrigo estrófulo)

**ETIOPATOGENIA:**

La reacción urticariana se debe a la liberación de mediadores originados por las células de la piel, principalmente mastocitos. Por mecanismos inmunológicos o no inmunológicos es fundamental el papel de la histamina.

La histamina liberada por los mastocitos produce vasodilatación y aumento de la permeabilidad capilar dando lugar al edema. También estimula las terminaciones nerviosas produciendo prurito.

Otros mediadores incluyendo leucotrienos, prostaglandinas y factor activador de plaquetas, pueden contribuir a la respuesta inflamatoria. Las citosinas y las quimiocinas derivadas del mastocito también contribuyen a la urticaria.

Juega un papel importante la degranulación del mastocito cutáneo con la infiltración de granulocitos (neutrófilos, eosinófilos y basófilos) cuya magnitud puede ser de variada consideración.

Después de la reacción inmediata de los mastocitos a los antígenos se desarrolla lentamente una reacción de fase tardía en el sitio de provocación con el antígeno. Esta reacción se debe al infiltrado perivascular que consiste principalmente de neutrófilos y eosinófilos con células mononucleares y linfocitos T. Clínicamente se manifiestan como quemazón, prurito, eritema e induración, alcanzando un máximo a las 6 a 8 horas, y se resuelven en 24 a 48 horas. Las células T juegan su papel en especial las células T CD4, con un patrón de Th1 y Th2. Pocos monocitos y muchos Linfocitos B. Similar infiltración de células puede verse en el suero de los pacientes con inyección intradérmica sobre la piel. En el 30 % a 40 % de los pacientes donde se observa esto se considera un mecanismo autoinmune para iniciar la degranulación del mastocito. En el 5 al 10 % de los pacientes se encuentra en la circulación IgG anti IgE funcional y subsecuentemente del 30 al 40 % de estos pacientes va a encontrarse anticuerpo IgG a la unidad alfa del receptor de IgE. Más comúnmente puede ser por activación de los basófilos como una alternativa al mastocito cutáneo, en la urticaria autoinmune crónica.

El 55 al 60 % de los pacientes son considerados como una urticaria idiopática, no autoinmune, en este casos se piensa que el receptor alfa de la IgE es activado por el complemento, por el componente C5a, el cual va a activar los mastocitos y basófilos y reclutar a granulocitos y monocitos por actividad quimiotáctica.

Los posibles mecanismos implicados en la activación de los mastocitos cutáneos son:

1. La hipersensibilidad inmediata mediada por IgE.

2. La activación de la vía clásica o alternativa del complemento.
3. La liberación directa de histamina por mecanismo farmacológico.
4. La activación del sistema plasmático formador de cininas.

En la biopsia de la urticaria aguda se observa una vasodilatación, con aumento local de la permeabilidad capilar y de pequeñas vénulas, produciéndose dilatación de los pequeños vasos de la piel, plasmaféresis, con edema y prurito por estímulo de las terminaciones nerviosas.

El angioedema está causado por alteraciones similares que ocurren en la dermis profunda y tejido subcutáneo; como en las capas profundas de la piel hay pocos mastocitos y terminaciones nerviosas sensoriales, el angioedema no suele asociarse a prurito y puede ser descrito como sensación dolorosa o quemazón.

#### CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS:

- La lesión elemental es el habón urticariano, el cual tiene un centro blanco palpable y edematoso con un halo edematoso.
- De carácter evanescente, migratis.
- De aparición súbita.
- Son blanqueados por la vitropresión.
- De bordes regulares o irregulares y forma y número variadas.
- Prurito que rebasa los límites de la lesión y de intensidad variada.
- Eritema fugaz.
- Edema alérgico subcutáneo.(cuando las manifestaciones toman los tejidos laxos, párpados, labios, pies, manos y genitales)

#### LABORATORIO:

- Las pruebas de laboratorio deben hacerse solamente cuando están indicadas por la anamnesis.
- Pruebas diagnósticas seleccionadas en base a la sospecha suscitada, por la confección detallada de la historia clínica.

#### EXÁMENES DE LABORATORIO:

- Eritrosedimentación.
- Determinación del complemento.
- Crioglobulinas.
- Anticuerpos antinucleares.

- Factor reumatoideo.
- Proteína C reactiva.
- Electroforesis de proteínas.
- Cuantificación de inmunoglobulinas.

#### PRUEBA DE PROVOCACIÓN CONTROLADA:

- Al alimento sospechado.

#### BIOPSIA CUTÁNEA:

- La biopsia cutánea no es necesaria para el control habitual de la urticaria crónica típica que responde a antihistamínicos.
- La histología a veces puede proporcionar guías terapéuticas útiles.
- Está indicada en los casos graves de urticaria crónica, particularmente cuando se considera la posibilidad de urticaria vasculitis.

#### DIAGNÓSTICO:

La urticaria (aguda y crónica) es una enfermedad común que se manifiesta con heterogéneos fenotipos.

- Anamnesis.
- Exploración física.
- Análisis de laboratorio.
- Exploración radiológica.
- Prueba de provocación.

#### DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL:

- Eritema multiforme.
- Dermatitis herpetiforme.
- Lepra (Algunos tipos)
- Mastocitosis.

#### TRATAMIENTO:

(CBMC): Existencia en Cuadro Básico de Medicamentos en Cuba.

#### OBJETIVOS DEL TRATAMIENTO:

- Determinar la etiología.
- Eliminar la sensación de prurito.
- Desaparecer las lesiones.

#### TRATAMIENTO PREVENTIVO:

#### PREVENIR O EVITAR LOS FACTORES DESENCADENANTES.

- Medidas de control ambiental.
- Medidas de control del ácaro del polvo de

casa.

- Eliminación de animales del medio.
- Evitar los alimentos implicados en la alergia.
- Control de la polución del aire.
- Evitar medicamentos implicados en la alergia. (ASA, AINEs)

#### TRATAMIENTO CAUSAL:

- Según él o los agentes causales detectados.

#### TRATAMIENTO MEDICAMENTOSO:

**ANTIISTAMÍNICOS H<sub>1</sub> DE 2da GENERACIÓN:** Alta efectividad y bien tolerados. En los casos de urticaria severa se recomiendan dosis altas.

- Loratadine. (CBMC)
- Desloratadine.
- Rupatidina.
- Azelastine.
- Ebastine.
- Ceterizine.
- Levoceterizine.
- Fexofenadine
- Mequitazina
- Mysolastina.
- Bilastina

**ANTIISTAMÍNICOS H<sub>1</sub> DE 1era GENERACIÓN:** Tiene demostrada eficacia en la UA al igual que los de 2da generación. Pueden ser recomendados como terapia adicional en la UC. En especial son recomendados antihistamínicos con efectos sedantes.

- Difenhidramina. (CBMC)
- Desclorfeniramina. (CBMC)
- Meclozina. (CBMC)
- Hidroicina.
- Ciproheptadina. (CBMC)
- ANTIISTAMINICOS H<sub>2</sub>: Puede ser beneficioso adicionar antihistamínicos H<sub>2</sub> a los antihistaminicos H<sub>1</sub> en la UC.
- Cimetidine. (CBMC)
- Ranitidine. (CBMC)
- Famotidine.

El antidepresivo tricíclico Doxepina, es un antagonista de los receptores H<sub>1</sub> y H<sub>2</sub> y tiene efectos antiistamínicos potentes. (CBMC)

**ANTAGONISTA DE RECEPTOR DE LEUCOTRIENOS:** Se recomiendan en el síndrome urticariano crónico asociada a la intolerancia a la ASA o aditivos alimentarios. No en pacientes con UC espontánea ya que su efectividad es limitada y su grado de recomendación es bajo.

- Montelukast. (CBMC)
- Zafirlukast

**CORTICOSTEROIDES:** Los corticoides son recomendados por vía oral en urticaria crónica grave, cuando hay resistencia a antihistamínicos H1. Deben ser usados en períodos cortos y en días alternos y prevenir y vigilar efectos adversos.

**OTROS AGENTES ANTIMFLAMATORIOS:** En UC se prescriben en determinados casos por el especialista.

- Dapsone. (CBMC)
- Sulfasalazine. (CBMC)
- Hydroxicloroquine. (CBMC)
- Colchicine. (CBMC)

**AGENTES INMUNOSUPRESORES:** En UC se prescriben en determinados casos por el especialista.

- Cyclosporine. (CBMC)
- Metrotexate. (CBMC)
- Cyclophosphamine. (CBMC)
- Azathioprine. (CBMC)
- Syrolimus.
- Mycophenolato de mofetilo.

**ANTICUERPO ANTI IgE:** Omalizumab (rhuMab-E25) (*Xolair*). La terapia con anticuerpos monoclonales anti IgE previene la liberación de mediadores bloqueando la interacción de los alérgenos con la IgE en la superficie de mastocitos y basófilos. Muy costoso.

**INMUNOGLOBULINAS INTRAVENOSAS:** En general debe ser reservada para pacientes refractarios. Puede ser usada en vasculitis urticariana a criterio del especialista. (CBMC)

## OTROS TRATAMIENTOS:

No recomendadas de rutina. Para uso del especialista.

- Anticoagulantes. Heparina de bajo peso molecular. (CBMC)
- Teofilinas. (CBMC)
- Beta 2 Agonistas. (CBMC)
- Andrógenos. (CBMC)
- AINES. (CBMC)
- Inhibidor del factor de necrosis tumoral.
- Bloqueador de los canales del calcio. Nifedipina. (CBMC)
- Plasmaféresis.
- Fototerapia.
- Autohemoterapia.

## CRITERIOS DE REMISION: (A la ASS)

- Casos de difícil manejo.
- Con problemas de diagnóstico diferencial.

### REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

1. Dávila J. Urticaria crónica y *Helicobacter pylori*. *Alergol Inmunol Clin*. 2000; 15(6): 366-73.
2. Moreno E, Dávila J, Laffond E, Lorente F. Urticaria y Eosinofilia. *Alergol Inmunol Clin*. 2000; 15(2): 114-19.
3. García A, Almeida L, Blanco C, Castillo R, Ortega N, Carrillo T. Angioedema por inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina (IECA). *Alergol Inmunol Clin*. 2000; 15(6): 396-99.
4. Greaves M W. Chronic Idiopathic Urticaria (CIU) and *Helicobacter pylori* not directly causative, but could there be a link? *ACI Int*. 2001; 13(1): 23-6.
5. Pérez-Pacaréu M L, Ortega A, Macías V. Guías de consulta "Manejo y Prevención de Variadas Enfermedades Alérgicas". 2da edición. Cienfuegos: Ediciones Damují; 2003.
6. Pérez-Pacaréu M L. Manual de Laboratorio en Alergología. Técnicas in vivo. Cienfuegos: Ediciones Damují; 2004.
7. Mantilla K. Revisión, definición, clasificación, diagnóstico y manejo de urticaria. *Allergy*. 2006; 61:316-31.
8. Zhang H, Shan C, Hua Z, Zhao P, Zhang H. Treatment of Chronic Idiopathic Urticaria with Levamisole: a Multicentre, Randomized, Double-blind, Controlled Trial. *J Int Med Res*. 2009; 37(4): 1167 - 1172.
9. Kaplan AP, Greaves M. Pathogenesis of

- chronic urticaria. *Clin Exp Allergy*. 2009; 39(6): 777 - 787.
10. Magerl M, Schmolke J, Metz M, Zuberbier T, Siebenhaar F, Maurer M. Prevention of signs and symptoms of dermographic urticaria by single-dose ebastine 20 mg. *Clin Exp Dermatol*. 2009; 34(5): 137-140.
  11. Konstantinou GN, Asero R, Maurer M, Sabroe RA, Schmid Grendelmeier P, Grattan CE. EAACI/GA<sup>(2)</sup>LEN task force consensus report: the autologous serum skin test in urticaria. *Allergy* 2009;64(9): 1256 - 1268
  12. García S. Dermatosis frecuentes en América y el Caribe. La Habana: ECIMED; 2011.
  13. Moretti D, Kilstein J, Zicre D, Bagilet DH. Urticaria pigmentosa-mastocitosis sistémica. *Med Clin (Barc)*. 2011; 136 (12): 558.
  14. Saini S, Rosen K E, Hsieh H J, Wong D A, Conner E, et al. A randomized, placebo-controlled, dose-ranging study of single-dose omalizumab in patients with H (1)-antihistamine-refractory chronic idiopathic urticaria. *J Allergy Clin Immunol*. 2011; 128:567-73.
  15. Sahiner U M, Civelek E, Tuncer A, Yavuz S T, Carabulut E, Sackasen C , Sekerel B E. Chronic urticaria aetiology and natural course in children. *Int Arch Allergy Immunol*. 2011; 136:224-30.
  16. Tarbox J A, Gutta R C, Radojicic C, Lang D M. Utility of routine laboratory testing in management of chronic urticaria/angioedema. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2011; 107: 239-43.
  17. Abbas A K, Lichtman A H, Pillai S. Respuestas inmunitarias dependientes de la IgE y enfermedades alérgicas. En: *Inmunología celular y molecular 7ma ed*. Madrid: Elsevier; 2012. p. 425-44.
  18. Abbas A K, Lichtman A H, Pillai S. Técnicas de laboratorio usadas con frecuencia en inmunología *Inmunología celular y molecular 7ma ed*. Madrid: Elsevier; 2012. p. 513-26.
  19. Ferrer M. Urticaria y angioedema. In: Zubeldía JM, Baeza M<sup>a</sup>L, Jaureguí I, Senen CJ. *Libro de las Enfermedades Alérgicas*. Bilbao: Fundación BB.AA.; 2012.
  20. Plaza A M, Giner M T, Piquer M. Urticaria y Angioedema. Parte II. Manifestaciones de la enfermedad alérgica en los diferentes aparatos y sistemas. In: Méndez J I, Huerta J G, Bellanti J A, Ovilla R, Escobar A. *Alergia. Enfermedad multisistémica. Fundamentos básicos y clínicos*. Buenos Aires: Panamericana; 2012. p. 243-50.
  21. Sánchez-Borges M, Asero R, Ansotegui I J, Baiardin I, Bernstein JA, Canonica W, et al. Diagnosis and Treatment of Urticaria and Angioedema: A Worldwide Perspective. *WAO Journal*. 2012; 5:125-147.
  22. Borzova E, Grattan CE. Urticaria, angioedema and anaphylaxis. In: Rich R R, Fleisher T A, Shearer W T, Schroeder (JR) H W, Frew A U, Weyand C M, editors. *Clinical immunology: Principles and Practice*. Washington: Elsevier Saunders; 2013. p. 506-21.
  23. Larenas D, Medina M A, Ortega J A, Beirana A M, Rojo M I. Guía mexicana para el diagnóstico y el tratamiento de la urticaria. *Rev Alerg Méx*. 2014; 61(S2): 117-93
  24. Saini S S. Urticaria and Angioedema. In: Adkinson N F, Bochner B F, Burks AW, Busse W W, Holgate S T, Lemanske R F, O'Hehir R E, eds. *Middleton's: Allergy: Principles and Practice*. 8ed. . Philadelphia, PA: Elsevier Mosby; 2014. p. 575-87.
  25. Sánchez M, Capriles A, Caballero F, González L. Urticaria en niños atendidos en servicios de alergología. *Rev Alergia Méx*. 2014; 61:90-8.
  26. Zuberbier T, Aberer W, Asero R, Bindslev-Jensen C, Brzoza Z, et al. The EAACI/GA2LEN/EDF/WAO Guideline for the definition, classification, diagnosis, and management of urticaria: The 2013 revision and update. *Allergy*. 2014; 69:868-87.
  27. Diez L S, Cardona R. Urticaria. In: Rojas W, Anaya J M, Aristizábal B, Cano L E, Gómez L M, Lopera D. *Inmunología de Rojas*. 17ma ed. Medellín: Colombia Médica; 2015. p. 444-50.
  28. Ferrante G, Scavone V, Muscia M C, Adrignola E, Corsello G, Passalacqua G, La Grutta S. The care pathway for children with urticaria, angioedema, mastocytosis. *World Allergy Org J*. 2015; 8(1): 5
  29. Termeer C, Staubach P, Kurzen H, Strömer K, Ostendor O, Maurer M. Chronic spontaneous urticaria - a management pathway for patients with

- chronic spontaneous Urticaria. *J German Society Dermatololy*[Internet]. 2015[citado 9 Ene 2015];9:[aprox. 10 p]. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/ddg.12633>
30. Boonpiyathad T, Sangasapaviliya A. Autologous serum and plasma skin test to predict 2-year outcome in chronic spontaneous Urticaria. *Asia Pac Allergy*. 2016; 6: 226-35.
  31. Dionigia PC, Menezes MC, Forte WC. A prospective ten-year follow-up of patients with chronic urticaria. *Allergol e Inmunopatol*. 2016; 44(4): 23-9.
  32. Kang J W, Lee J. Bepotastine-induced urticaria, cross-reactive with other antihistamines. *Asia Pac Allergy*. 2016; 6: 253-56.
  33. Kolkhir P, Balakirski G, Merk HF, Olisova O, Maurer M. Chronic spontaneous urticaria and internal parasites - a systematic review. *Allergy*. 2016; 71:308-22.
  34. Kowalski M L, Ansotegui I, Aberer W, Al-Ahmad M, Akdis M, Ballmer-Weber B K, et al. Risk and safety requirements for diagnostic and therapeutic procedures in allergology: World Allergy Organization Statement. *World Allergy Org J*. 2016; 9(33):1-42.
  35. Wan J, Lee J. Bepotastine-induced urticaria, cross-reactive with other antihistamines. *Asia Pac Allergy*. 2016; 6: 253-56.
  36. Chérrez I, Robles K, Bedoya P, Schmid P, Chérrez S, Colbatzky F y col. ¿Es posible simplificar el abordaje diagnóstico de urticaria crónica? Una lista de verificación de información clínica. *Rev Alerg Mex*. 2017; 64(3): 309-26.
  37. Cherrez A, Maurer M, Weller K, Calderon J C, Simancas D, Cherrez I. Knowledge and management of chronic spontaneous urticaria in Latin America: a cross-sectional study in Ecuador. *World Allergy Org J*. 2017; 10: 21.
  38. Doong J C, Chichester K, Oliver E T, Schwartz L B, Saini S. Urticaria crónica idiopática: molestias sistémicas y su relación con mediciones de la enfermedad e inmunológicas. *JACI PRACT*[ Internet]. 2017[citado 20 Jul 2017];34:[aprox. 5 p]. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaip.2016.11.037>
  39. Fukunaga A, Washio K, Hatakeyama M, Oda Y, Ogura K, Horikawa T, ET AL. Cholinergic urticaria: epidemiology, physiopathology, new categorization, and management. *Clin Auton Res* [revista en Internet]. 2017 [citado 2017 Mar 29]; [aprox. 11 p]. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s10286-017-0418-6>
  40. Gaudinsk M R, Milner J D. Atopic Dermatitis and Allergic Urticaria Cutaneous Manifestations of Immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol*[Internet]. 2017[citado 20 Jul 2017];37(1):[aprox. 10 p]. Disponible en:<http://dx.doi.org/10.1016/j.jiac.2016.08.016>
  41. Kolkhir P, Metz M, Altrichter S, Maurer M. Comorbidity of chronic spontaneous urticaria and autoimmune thyroid diseases: A systematic review. *Allergy* [Internet]. 2017 [citado 20 Jul 2017];4:[aprox. 21 p]. Disponible en:<http://dx.doi.org/10.1111/all.13182>
  42. Cherrez I, Vanegas E, Felix M, Mata V, Cherrez S, Simancas D. Etiology of chronic urticaria: the Ecuadorian experience. *World Allergy Org J*[Internet]. 2018[citado 10 Ene 2018]; 11(1): [aprox. 8 p]. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s40413-017-0181-0>



#### GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA PARA EL TRATAMIENTO DE LA ALERGIA ALIMENTARIA:

#### ALERGIA ALIMENTARIA (AA)

#### DEFINICIÓN:

La alergia alimentaria se define como una reacción adversa a alimentos por una respuesta inmune que es reproducible por la exposición a ese alimento.

La alergia alimentaria (AA) es definida también como un conjunto de manifestaciones clínicas ligadas a una respuesta inmunológica frente a un alérgeno alimentario donde esta reacción inmunológica puede ser mediada por IgE o por células.

**CONSIDERACIONES:**

- Alrededor del 20 % de la población general padece, en algún momento de su vida, una reacción adversa por alimentos.
- La prevalencia reportada en estudios donde los pacientes refieren alergia alimentaria llega hasta 15 %.
- Se estima que la prevalencia bien establecida de alergia a alimentos en Estados Unidos es aproximadamente un 4 % en niños y 1 % en adultos con tendencia al incremento.
- Se considera que puedan contribuir al incremento de la alergia alimentaria factores como: cambios en la práctica de la manufactura de los alimentos (alimentos procesados), disminución en la exposición microbiana en etapas temprana de la vida.
- La prevalencia de alergia alimentaria se eleva en proporción inversa a la edad. Es más frecuente en la población infantil en los primeros 6 meses de vida.
- Se eleva en proporción directa a la industrialización.
- Alrededor del 90 % de las reacciones alérgicas a los alimentos son causadas por un grupo pequeño de alimentos; sin embargo, la región geográfica y los hábitos dietéticos juegan un papel importante en las diferencias de frecuencias de alimentos observadas en estudios realizados en diferentes países.
- Se sugiere que los factores ambientales tienen mayor efecto que los factores genéticos en el incremento de las alergias alimentarias en los últimos tiempos.
- Entre los pacientes atópicos estos porcentajes pueden aumentar a más del 10 %.
- Aproximadamente el 30 % de los niños con dermatitis atópica moderada-grave tienen alergia a alimentos y el 6 % de los niños que consultan por asma.
- El maní constituye el alimento más común causante de muertes por anafilaxia a alimentos en EU.

**ETIOLOGÍA:****LOS 8 ALIMENTOS CONSIDERADOS MÁS ALERGIZANTES:**

1. Leche
2. Huevo
3. Maní

4. Nueces
5. Soya
6. Trigo
7. Mariscos
8. Pescado

Niños: Leche, huevo, pescado, trigo, maní, soya.

Adultos: Mariscos, pescado, maní, nueces.

**ALIMENTOS LIBERADORES DE HISTAMINA:**

- Mariscos
- Pescado
- Conservas
- Embutidos
- Fresas
- Chocolate
- Tomate
- Cítricos
- Clara de huevo
- Carne de cerdo
- Frutos secos: Maní, nueces.
- Alcohol

**ETIOPATOGENIA:****HIPERSENSIBILIDAD/ALERGIA A ALIMENTOS****HIPERSENSIBILIDAD TIPO I MEDIADA POR IGE:**

El mecanismo de la sensibilización ocurre cuando el alérgeno se combina con la IgE, fija al mastocito, provocando la degranulación y la consiguiente liberación de mediadores químicos.

En la fase inmediata, mediadores como histamina triptasa, sustancia P facilitan la permeabilidad vascular y la vasodilatación.

En la fase tardía, se favorece el flujo celular de eosinófilos y linfocitos con liberación de mediadores como la Prostaglandina D<sub>2</sub>, Tromboxano B<sub>2</sub>, Leucotrieno C<sub>4</sub>, Factor Activador de Plaquetas y citocinas como las IL<sub>4</sub>, IL<sub>5</sub> y IL<sub>13</sub>.

**Se involucran varios factores:****FACTOR INMUNOLÓGICO:**

- La inmunidad innata y adquirida con IgA Ag específica en el lumen, IgA e IgG séricas específicas y el sistema fagocítico-mononuclear.
- La tolerancia inmunológica oral.
- La IL 4
- Cambio isotípico a IgE
- Aumento de CD23 en enterocitos, lo que favorece la captación de alérgenos desde el lumen intestinal

**FACTOR BIOLÓGICO:**

- Atopía: En presencia de una predisposición atópica.
- Edad: La alergia a alimentos es inversamente proporcional a la edad del paciente.
- En el RN y antes de los 2 años: La acidez gástrica basal disminuida, la actividad proteolítica intestinal inmadura, las microvellosidades inmaduras, la IgA secretora baja y el desbalance Th2, por lo que existe una inmadurez fisiológica del intestino. Hay una mayor permeabilidad para el paso de macromoléculas, entre ellas partículas de alimentos altamente inmunógenas, que al penetrar alcanzan las células inmunológicamente competentes y las estimulan a la formación de anticuerpos.

**FACTOR ALIMENTARIO:**

- La mayoría de los alérgenos alimentarios son glicoproteínas de PM entre 14 - 40 KD, solubles en agua, resistentes al calor y estables en medio ácido.
- Los trofoalérgenos más comunes son: Lácteos, huevo, chocolate, maní, cítricos, trigo.

**FACTOR DIGESTIVO:**

- Son modificados durante la masticación, por la amilasa salival, la acidez gástrica, la pepsina, enzimas del páncreas, intestinales, etc.
- Influyen además la acción por las células epiteliales, el glicocalix, las microvellosidades, el peristaltismo, entre otros.

**ALERGIA ALIMENTARIA SECUNDARIA:**

Se observan las alergias alimentarias mediadas por IgE en adultos por la sensibilización a aeroalérgenos (en particular el polen), seguido por reacciones cruzadas a alérgenos relacionados en su estructura, a menudo inestables, en especial en alimentos como frutas, vegetales y especies. Este tipo de alergia alimentaria se refiere como alergia alimentaria secundaria, distinta de la alergia alimentaria primaria, que se supone que implica sensibilización vía el tracto gastrointestinal.

**CLASIFICACIÓN DE LAS REACCIONES ADVERSAS A ALIMENTOS:****TÓXICAS:**

Por la ingesta de alimentos en mal estado (ej: diarrea por Salmonella).

**CONTAMINANTES:**

- Toxinas bacterianas (*clostridium botulinum*)
- Micotoxinas: Aflatoxinas, fumanisinas
- Bacterias (E.coli, Shigela, Salmonella)
- Ciguatera.
- Metales pesados, pesticidas antibióticos.

**NATURALES:**

- Glucósidos cianógenos.
- Solanina (patatas y tomates verdes)
- Rafinosa
- Bociógenos (berro, nabo)
- Lecitinas y hemaglutininas( legumbres)

**NO TÓXICAS:****INMUNOLÓGICAS:****HIPERSENSIBILIDAD/ALERGIA ALIMENTARIA:****HIPERSENSIBILIDAD MEDIADA POR IGE:**

En la alergia alimentaria mediada por IgE se encuentran anticuerpos específicos de la clase IgE.

La reacción tiende a ser inmediata y suele existir una relación directa entre la exposición al alérgeno y la aparición de síntomas.

**Son las reacciones alérgicas más frecuentes.**

**La alergia alimentaria se manifiesta en más del 70 % de los casos con urticaria/angioedema, siendo en un 52 % de los casos su única manifestación.**

**Aproximadamente un 7 % de los cuadros de alergia alimentaria se presentan como shock anafiláctico y los alimentos causantes de los mismos dependen de las costumbres dietéticas de cada país o incluso cada región.**

**Las manifestaciones clínicas son variadas y puede presentarse:**

- Anafilaxia, rinitis, urticaria, angioedema, dermatitis atópica, broncoespasmo
- Diarrea, gastroenteritis eosinofílica, pancreatitis, aftosis recidivante.
- Hiperplasia linfonodular, síndrome nefrótico, otras.

#### **HIPERSENSIBILIDAD NO MEDIADA POR IGE:**

**En la alergia alimentaria no mediada por IgE no se comprueba la existencia de IgE frente al antígeno.**

**La inflamación puede ser mediada por inmunidad celular específica, inmunocomplejos o bien por otras inmunoglobulinas distintas de la IgE.**

#### **HIPERSENSIBILIDAD TIPO II**

- Anemia
- Leucopenia
- Trombocitopenia

#### **HIPERSENSIBILIDAD TIPO III**

- Fiebre
- Linfadenopatías
- Rash cutáneo
- Angeítis
- Proteinuria

#### **CELULAR:**

- **Enteropatía sensible a alimentos: Aparece en los dos primeros años de vida, con frecuencia entre los 6 y 12 meses. Se caracteriza por un cuadro de vómitos y diarrea que puede evolucionar a la malabsorción con afectación de la curva ponderal. Puede desarrollarse una**

**enteropatía perdedora de proteínas.**

- **Enterocolitis inducida por alimentos: Cuadro similar a la enteropatía pero de carácter más agudo y grave. Se manifiesta en forma de vómitos entre una a tres horas después de la ingesta seguidos de diarrea con o sin sangre. Puede producirse hipotensión y deshidratación con acidosis. Se suele presentar en el primer año de vida.**
- **Enfermedad celíaca.**
- **Proctocolitis asociada a proteínas: De aparición en los primeros meses de la vida, se presenta sobre todo en niños amamantados aunque también puede afectar a lactantes alimentados con fórmula. Se manifiesta por la presencia de sangre roja en las heces normales o blandas de un niño por lo demás sin signos de enfermedad.**
- **Dermatitis herpetiforme**
- **Síndrome de Heiner. Hemosiderosis.**

#### **MIXTO:- IGE-CELULAR:**

- **Dermatitis atópica.**
- **Asma**
- **Trastornos gastrointestinales eosinofílicos**
- **Esofagitis eosinofílica: Es un proceso inflamatorio crónico caracterizado por una intensa infiltración de eosinófilos que afecta al esófago de manera aislada. Predomina en varones con antecedentes atópicos. En el niño pequeño puede manifestarse por vómitos, dolor abdominal o rechazo a la alimentación y en el niño mayor como disfagia y/o impactación de alimentos.**

**Los criterios diagnósticos son: síntomas de disfunción esofágica, pmetría normal y biopsia con  $\geq 15-20$  eosinófilos por campo de gran aumento en el epitelio esofágico.**

**-Gastroenteritis eosinofílica: Se caracteriza por un infiltrado de eosinófilos a nivel de estómago, intestino delgado o ambos y afectación variable de esófago e intestino grueso. La clínica incluye dolor abdominal, vómitos, diarrea, fallo de medro e incluso hematemesis. Algunos pacientes pueden asociar una enteropatía, perder proteínas y presentar edemas.**

- **Otros cuadros probablemente**

**relacionados:**

- **Cólico del lactante:** La sensibilización a PLV se acepta como posible factor etiológico en algunas formas graves (cuadro de irritabilidad de al menos 3 horas al día, 3 días a la semana y por espacio de 3 semanas).
- **Estreñimiento:** Su relación con la APLV es controvertida. Puede considerarse en casos resistentes al tratamiento habitual, sobre todo en niños con antecedentes de atopia.
- **Reflujo gastroesofágico:** Algunos niños con síntomas de enfermedad por reflujo gastroesofágico responden a la exclusión de las PLV de la dieta, por lo que está indicada su retirada durante dos semanas como prueba diagnóstica.

**NO INMUNOLÓGICAS:****INTOLERANCIA ALIMENTARIA:**

La intolerancia alimentaria es aquella en la que se produce una reacción adversa a un alimento pero sin que entre en escena el sistema inmune.

**METABOLISMO DEL INDIVIDUO:**

- **Enzimáticos:** Por déficit total a parcial de enzimas (ej. Intolerancia a lactosa por déficit de lactasas)
- **Metabólicas:** Se produce la reacción por su acción en el metabolismo del huésped, de modo que el mismo alimento no produce los mismos síntomas en cualquier paciente. Un ejemplo es la anemia fábica en pacientes sensibles.
- **Idiosincrasia:** Respuesta cualitativa y cuantitativamente anormal a un alimento o aditivo no relacionada con sus acciones fisiológicas y que recuerda la hipersensibilidad. Ejemplos claros son las reacciones a metabisulfito (aditivos utilizados en la preservación de carnes, mariscos y frutas secas) en asmáticos y pacientes con rinitis.

**CARACTERÍSTICAS DEL ALIMENTO:**

- **Farmacológicas:** Productos químicos naturales o añadidos, producen un efecto farmacológico conocido.
- **Café, té y bebidas de cola** tienen efectos sobre el SNC.

- **Los pescados azules mal refrigerados** pueden ser fuente de escombrotóxina.
- **Determinadas bacterias presentes en el ambiente marino, tras la muerte del pez y el consiguiente fallo del su sistema inmunológico, proliferan produciendo histidina decarboxilasa durante su crecimiento que reacciona con la histidina presente de forma natural en pescados azules, fundamentalmente túnidos.**

**CLASIFICACIÓN CLÍNICA****INMEDIATAS:**

- **Intervalo menor de 1 o 2 horas, típicamente IgE mediadas.**

**TARDÍAS:**

- **Posterior a 6 a 48 horas, típicamente celular.**

**FACTORES PREDISPONENTES:**

- **Genéticos.**
- **Prenatales.**
- **Posnatales.**
- **Ambientales.** Nutrición, medio ambiente intrauterino, estilo de vida.

**FACTORES DE RIEGO NO MODIFICABLES:**

- **Atopía.**
- **Género masculino.**
- **Etnicida.**
- **Genética.**

**FACTORES DE RIESGO MODIFICABLES:**

- **Sensibilización transcutánea.**
- **Dieta materna.**
- **Dieta del infante.**
- **Genética.**

**FACTORES DE RIESGO QUE INDUCEN ANAFILAXIA ALIMENTARIA:****FACTORES DE RIESGO MÁS COMUNES:**

- **Retraso del tratamiento con epinefrina.**
- **Alergia a mariscos, pescados, maní o nueces.**
- **En la edad de adolescente o adulto joven.**
- **Asma subyacente.**

**OTROS FACTORES DE RIESGO:**

- o Enfermedades cardiovasculares.
- o Embarazo.
- o Ausencia de síntomas cutáneos durante la reacción.

#### CONDICIONES COEXISTENTES Y FACTORES ASOCIADOS:

- o Asma
- o EPOC
- o Mastocitosis sistémica
- o Uso de bloqueadores beta adrenérgico, inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (ECA) o bloqueador alfa adrenérgico.
- o En algunas personas; el ejercicio, las infecciones virales, el estrés y el consumo de alcohol.
- o El fallo en la activación del sistema de emergencia debido a la infravaloración de su gravedad.
- o El fallo en el reconocimiento de la anafilaxia bifásica.

#### CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS:

- o Los alimentos pueden producir reacción alérgica tanto por su ingestión, inhalación o contacto.
- o En la respuesta inmune rápida el comienzo de los síntomas ocurre entre los 5 a 60 minutos después de consumir el alimento.
- o A veces, los síntomas también pueden comenzar varias horas después de consumir el alimento.
- o Los elementos clave de una alergia alimentaria incluyen urticaria, una voz ronca y sibilancias.
- o Un nivel positivo de IgE específica a huevo en los 2 primeros años de vida predice que 2/3 de estos pacientes van a desarrollar IgE a inhalantes en los próximos años (aproximadamente el 50 % antes de los 4 años) con síntomas de rinitis, dermatitis atópica y asma.

#### LOS SÍNTOMAS QUE SE PUEDEN PRESENTAR INCLUYEN:

- o Dolor abdominal.
- o Dificultad para deglutir.
- o Picazón de la boca, la garganta, los ojos, la piel o cualquier otra área.
- o Mareo o desmayo.
- o Congestión nasal, goteo nasal.
- o Calambres estomacales, diarrea, náuseas

- o vómito.
- o Rinorrea.
- o Hinchazón (angioedema), especialmente de los párpados, la cara, los labios y la lengua.
- o Dificultad para respirar.

#### SEGÚN EL ÓRGANO DE CHOQUE:

- o Ocular: Prurito, lagrimeo, edema periorbitario, inyección conjuntival.
- o Dermatológico: Prurito, urticaria, edema alérgico subcutáneo (EAS), dermatitis atópica. Dermatitis aguda.
- o Respiratorio: Prurito nasal palatino y faríngeo, rinitis, rinoconjuntivitis, estridor, sibilancias, asma.
- o Gastrointestinales: Náuseas, vómitos, dolor abdominal, diarreas, meteorismo, constipación. Reflujo gastroesofágico, cólicos abdominales.

**Síndromes Gastrointestinales: Síndrome alergia al polen/alimento, anafilaxia gastrointestinal, esofagitis eosinofílica alérgica, gastroenteritis eosinofílica alérgica.**

- o Cardiovascular: Mareo, dificultad para deambular, desvanecimiento, hipotensión, arritmia, taquicardia,
- o Genito-Urinario: Prurito vaginal, prurito escrotal, cistitis, nefritis, nefrosis, enuresis. Contracciones uterinas.
- o Hematológico: Púrpura vascular.
- o SNC: Migraña, síndrome de tensión y fatiga.
- o Psiquiátrico: Miedo, sensación de muerte.

#### SÍNDROME DE ALERGIA ORAL o SÍNDROME DE ALEGIA POLEN/ALIMENTO:

- o Tras la ingestión de una fruta fresca o un alimento de origen vegetal.
- o Producto de reactividad cruzada entre ambos.
- o Hasta un 25 a un 50 % de los pacientes alérgicos al polen pueden manifestarla.
- o Prurito en los labios, la lengua y la garganta.
- o Hinchazón de los labios (algunas veces).
- o Pueden aparecer ronchas o ampollas en la boca o en sus alrededores.
- o Se diagnóstica con el test cutáneo de Prick-prick.

#### EN REACCIONES GRAVES:

- Hipotensión arterial.
- Bloqueo en las vías respiratorias.
- Anafilaxia.

#### LABORATORIO:

#### EXÁMENES DE LABORATORIO:

##### 1. Exámenes hemáticos. (Observación de eosinofilia)

- Lámina periférica.
- Leucograma c/diferencial.
- Conteo absoluto de eosinófilos.

##### 2. Dosificación de IgE Total.

##### 3. Dosificación de IgE Específica. (Investigación) Tiene alta sensibilidad (>90%) y moderada especificidad (50%).

##### 4. Test de activación del basófilo.

##### 5. Niveles de histamina en plasma. Se mide en orina de 24 hs.

##### 6. Triptasa en suero y secreciones (triptasa mediador de los mastocitos)

#### PRUEBAS ALÉRGICAS CUTÁNEAS:

- Inmediatas: Prueba de Prick test al alérgeno. (De pobre valor).
- Prueba de Prick-Prick. Frutas y verduras.
- Prueba de Parche. DAC

#### PRUEBA DE PROVOCACIÓN:

#### TIPOS DE PROVOCACIONES:

- Prueba de provocación oral abierta.
- Prueba de provocación oral a simple ciego con el alimento sospechoso. En adulto.
- Prueba de provocación oral a doble ciego con el alimento sospechoso. En adulto.
- Prueba de contacto.

#### REQUISITOS:

- Este tipo de examen puede ocasionar reacciones alérgicas graves y solo debe ser realizado por personal especializado y con las condiciones de emergencia requeridas. (Equipo de reanimación y personal entrenado).
- En esta prueba se administran dosis crecientes del alimento, empezando con una cantidad la mínima.

- Se observan los síntomas que aparezcan de forma inmediata y en las dos primeras horas y luego a intervalos de 24 horas.
- Si las pruebas cutáneas y la IgE son positivas no se hace necesaria.

#### BIOPSIA YEYUNO:

- Biopsia por inmunofluorescencia. (Casos de difícil diagnóstico o investigación)

#### DIAGNÓSTICO:

El más importante paso en el diagnóstico de la alergia a alimentos es la obtención de una minuciosa historia médica que incluya:

- Tipo de alimento ingerido.
- Tipo de síntoma.
- Tiempo de la reacción.

La interpretación de los diferentes métodos, debe ser realizada sobre la orientación clínica del diagnóstico del paciente.

#### HISTORIA CLÍNICA:

- Anamnesis.
- Examen físico.
- Diario de alimentación.
- Dietas de eliminación.

#### PRUEBAS *IN VITRO*:

- Análisis de laboratorio.
- Dosificación de IgE total.
- Cuantificación de IgE específica.

#### PRUEBAS *IN VIVO*:

#### PRUEBAS CUTÁNEAS:

- Prick test al alérgeno específico.
- Prick-prick.
- Prueba de parche. Reportada como de más seguridad

#### PRUEBA DE PROVOCACIÓN ORAL: Prueba de oro en el diagnóstico.

- Prueba de provocación oral controlada: Doble ciego placebo controlada. (DDCPC).
- Estos test solamente tienen un 50 % de valor predictivo positivo.

#### BIOPSIA YEYUNAL:

- Biopsia de yeyuno por

**inmunofluorescencia. (Casos complicados valorados en consultas multidisciplinarias o investigación)**

## **CRITERIOS DIAGNÓSTICOS PARA ANAFILAXIA POR ALIMENTOS:**

### **CRITERIO 1**

- Comienzo de síntomas dentro de minutos o varias horas después de la exposición al alérgeno y se desarrollan manifestaciones cutáneas: ronchas generalizadas, prurito, flushing o edema de labios, lengua o úvula.

**Más tarde uno de los siguientes síntomas:**

- Compromiso respiratorio: disnea, sibilancia, broncoespasmo, estridor, reducción de flujo pico expiratorio o hipoxemia.
- Reducción de la presión sanguínea asociado a síntomas de disfunción de órganos como hipotonía, síncope o incontinencia.

### **CRITERIO 2**

**Dos o más de los siguientes síntomas que ocurren de forma rápida, (dentro de minutos o varias horas) después de la exposición a un alimento probable.**

- Manifestaciones cutáneas: ronchas generalizadas, prurito, flushing o edema de labios, lengua o úvula.
- Compromiso respiratorio: isnea, sibilancia, broncoespasmo, estridor, reducción de flujo pico expiratorio o hipoxemia.
- Reducción de la presión sanguínea asociado a síntomas de disfunción de órganos como hipotonía, síncope o incontinencia.
- Síntomas persistentes gastrointestinales: dolor abdominal y vómitos.

### **CRITERIO 3**

- Reducción de la presión arterial dentro de minutos o varias horas después de la exposición a un alimento conocido.
- Niños y adolescentes: presión sanguínea sistólica baja acorde a la edad o reducción en un 30 % de la presión sanguínea

**sistólica.**

- **Adultos: presión sanguínea sistólica menor de 90 mm de Hg o o reducción mayor a un 30 % de la presión sanguínea sistólica.**

### **DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL:**

- Intolerancia alimentaria.

### **TRATAMIENTO:**

- La evitación es en la actualidad el único tratamiento disponible.
- La valoración por el Alergólogo para la obtención de una historia clínica correcta al interpretar los resultados de los test en correlación con la clínica es importante para el diagnóstico y el tratamiento.

### **TRATAMIENTO PREVENTIVO:**

#### **EDUCACIÓN:**

**PREVENCIÓN PRIMARIA. (En la infancia).**

**PREVENCIÓN SECUNDARIA. (En el adulto)**

- Eliminación del alérgeno sensibilizante. Orientaciones sobre reacciones cruzadas, alérgenos ocultos.
- Dieta orientada: Variada, alimentos bien cocidos, naturales, evitar aditivos.
- Orientación de un plan de acción para la anafilaxia alimentaria.

#### **RECOMENDACIONES:**

- Alimentos sólidos deben introducirse a los 4 a 6 meses de edad.
- La introducción de alimentos alergénicos en cualquier tiempo posterior a esa edad.
- La introducción retardada de alimentos alergénicos no protege contra el desarrollo de enfermedad alérgica. Si eliminamos esos alimentos, o los introducimos "muy tardíamente" por la boca -mientras que en el ambiente por vía cutánea la persona está expuesta a ese alérgeno- se rompe ese equilibrio natural y se puede generar una reacción. Es lo que se conoce como la hipótesis de exposición dual. Por eso, en la actualidad hay cambios en las guías de introducción de alimentos y la recomendación a las embarazadas y lactantes, que tienen que comer de todo.

- Los lactantes con dermatitis atópica grave deben ser evaluados previo a la introducción de alimentos alergénicos.
- Proporcionar orientaciones en comedores de escuelas, círculos infantiles.
- La utilización de probióticos (*Lactobacillus* y *Bifidobacterias*) juega un rol en la prevención y tratamiento de la alergia alimentaria.

#### TRATAMIENTO ESPECÍFICO:

##### DIETAS.

- Estricta evidencia del alimento responsable, lo que requiere vigilancia continua antes de la ingestión.
- Dieta de rotación de 4 días: Los alimentos son mejor tolerados si se rotan los grupos de alimentos cada 4 a 5 días. Requiere estudios de ensayos clínicos.

##### LA VIGILANCIA INCLUYE:

- Lectura e interpretación de las etiquetas de los productos.
- Tener en cuenta reactividad.
- Comunicación con las personas que preparan los alimentos. En círculos, escuelas, cafeterías, restaurantes, otros.

##### DIETAS DE ELIMINACIÓN:

- Eliminación del alimento sospechoso por 10 a 14 días.
- Si se observa mejoría: reexposición al alimento.
- Añadir alimentos a la dieta 1 cada 3 a 4 días hasta que reaparezcan los síntomas.
- Si aparecen síntomas: Alimento responsable.
- Eliminación del alimento responsable de 6 a 12 semanas.
- Pasado 12 semanas, reiniciar su exposición en dosis muy pequeñas y aumentarlo según tolerancia.
- Recomendar no ingerir nunca en grandes cantidades.
- Evitar colorantes y conservantes, así como fármacos no aprobados.

##### INMUNOTERAPIA:

**ESTOS TRATAMIENTOS ESTÁN AÚN EN FASE EXPERIMENTAL DE ENSAYOS CLÍNICOS.**

##### INMUNOTERAPIA ORAL:

- Está estudiada la inmunoterapia oral a alérgenos alimentarios como: leche, huevo y maní.
- Está asociada también con un porcentaje de reacciones adversas. Estas incluyen anafilaxia y esofagitis eosinofílica.
- Puede estar relacionada con un alto porcentaje de reacciones adversas también en pacientes que tienen alergia a frutas y vegetales y en pacientes que tienen un proceso viral y que hacen ejercicios minutos a horas después de haber recibido la inmunoterapia oral. En estos casos añadir al tratamiento Omalizumab (un anticuerpo monoclonal anti-IgE) puede ser beneficioso, pero aún en estudio.

##### INMUNOTERAPIA SUBLINGUAL:

- Está bien establecida por estudios de ensayos clínicos la inmunoterapia sublingual en alergia al maní.
- Generalmente tiene pocos efectos adversos y están limitados a hormigueo o prurito orofaríngeo.

##### INMUNOTERAPIA EPICUTÁNEA:

- La inmunoterapia epicutánea está estudiada para alérgenos alimentarios como el maní y la leche.
- Aplicación en parches y en dosis que van desde 250 a 500 µg de la proteína.
- En el caso de alergia al maní la inmunoterapia epicutánea está asociada con algún beneficio desde el punto de vista clínico después de 1 año de tratamiento de desensibilización especialmente en niños entre 4 a 11 años de edad.
- Está asociada con un mínimo de reacciones adversas, como irritación cutánea leve en la zona del parche.

De las tres formas de inmunoterapia la de mayor probabilidad de desensibilización clínica y también de alta frecuencia de eventos adversos ocurre con el uso de inmunoterapia oral. La inmunoterapia sublingual es asociada con una baja probabilidad de frecuencia de inmunoterapia oral. La inmunoterapia epicutánea está asociada con la baja probabilidad de desensibilización clínica y baja frecuencia de eventos adversos.

**Puede utilizarse la ITE con alimento para tratar el síndrome de alergia oral polen/alimento.**

#### **DESENSIBILIZACIÓN:**

- Proceder de desensibilización a un alérgeno mediante un tratamiento activo, con el fin de proteger en caso de una ingestión accidental.
- Consiste en el consumo de una pequeña cantidad del alimento cada día. Esto debe hacerse bajo la supervisión de personal especializado.
- Se logra después de meses de terapia continuada.

#### **NO RESPUESTA SOSTENIDA:**

- Se considera como falta de una reacción clínica a un alérgeno alimentario después de una acción terapéutica que fue descontinuada.
- Requiere de algunos niveles mantenidos de exposición continuada al alérgeno.
- Esto requiere años de terapia y solamente se logra en un subgrupo de personas.

#### **TOLERANCIA ORAL:**

Es cuando la alergia a un alimento después de su ingestión no produce una reacción clínica al alimento del tipo de respuesta inmune específica. Típicamente ocurre en edades tempranas.

#### **TRATAMIENTO INESPECÍFICO:**

##### **TRATAMIENTO AGUDO:**

1. Epinefrina administrada con el uso de un autoinyector en caso de anafilaxia.
  - Recordar que el uso de la epinefrina temprana previene la muerte por anafilaxia alimentaria.
  - Debe ser activado el Servicio de Emergencia Médica.
  - Tener en cuenta la anafilaxia bifásica que ocurre en el 10 a 15 % de las personas, por lo que se sugiere observación por 4 a 6 horas.

**TRATAMIENTO SINTOMÁTICO: (reducen los síntomas)**

1. Antihistamínicos
2. Glucocorticoides

#### **3. Inhaladores beta-agonistas.**

#### **OTRAS FORMAS DE TRATAMIENTO ALÉRGICO ESPECÍFICO O NO ESPECÍFICO:**

- Fitoterapia.
- Uso de probióticos, prebióticos o ambos
- Proteína recombinante basada en péptidos, epítopes en inmunoterapia, Anti IgE.

#### **CRITERIOS DE REMISIÓN:**

- Posterior a reacciones graves.

#### **REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

1. Van Ree R, Akkerdaas J H, Astrid W, Fernández M, Asero R, Knul V, et al. New Perspectives for the diagnosis of food allergy. *ACI Int.* 2000; 12(1): 7-12.
2. Molkhou P. Gastroesophageal Reflux (GER) and Food Allergy. *ACI Int.* 2001; 13(3): 129-30.
3. Sicherer S H. Clinical implications of cross-reactive food allergens. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 108: 6.
4. Hamelmann E, Wahn B. Immune responses to allergens early in life when and why do allergies arise?. *Clin Exp Allergy.* 2002; 32:1679-81.
5. Pérez M L, Ortega A, Macías V. Guías de consulta "Manejo y Prevención de Variadas Enfermedades Alérgicas". Cienfuegos: Ed. Damují; 2003.
6. Pérez-Pacaréu M L. Manual de Laboratorio en Alergología. Técnicas in vivo. ". Cienfuegos: Ed. Damují; 2004.
7. Osborn D A, Sinn J K. Probiotics in infants for prevention of allergic disease and food hypersensitivity. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007; 4:CD006474
8. Diéguez M C, Cerecedo I, Muriel A, Zamora J, Sánchez-Cano M, De la Hoz B. Skin prick test predictive value on the outcome of a first known egg exposure in milk-allergic children. *Pediatr Allergy Immunol.* 2008 Jun; 19(4):319-24.
9. Boyce J A, Assa'ad A, Burks A W, Jones S M, Sampson H A, Wood R A, et al. NIAID-sponsored expert panel. Guidelines for the Diagnosis and Management of Food Allergy in the United States: Report of the NIAID-Sponsored Expert Panel. *J Allergy Clin Immunol.* 2010; 126 (6): S1-S58.

10. Abbas A K, Lichtman A H, Pillai S. Respuestas inmunitarias dependientes de la IgE y enfermedades alérgicas. En: *Inmunología celular y molecular 7ma ed.* Madrid: Elsevier; 2012. p. 425-44.
11. Abbas A K, Lichtman A H, Pillai S. Técnicas de laboratorio usadas con frecuencia en inmunología *Inmunología celular y molecular 7ma ed.* Madrid: Elsevier; 2012. p. 513-26.
12. Bozzola M. Alergia a los alimentos y a los aditivos de los alimentos. Parte II. Manifestaciones de la enfermedad alérgica en los diferentes aparatos y sistemas. In: Méndez J I, Huerta J G, Bellanti J A, Ovilla R, Escobar A. *Alergia. Enfermedad multisistémica. Fundamentos básicos y clínicos.* Madrid: Panamericana; 2012. p 203-214.
13. Fernández M. ¿Qué es la alergia a los alimentos? In: Zubeldía JM, Baeza M<sup>a</sup>L, Jaureguí I, Senen CJ. *Libro de las Enfermedades Alérgicas.* Bilbao. Fundación BB.AA.; 2012.
14. Huerta R, Sabra A. Alergia a las proteínas de la leche de Vaca. Parte II. Manifestaciones de la enfermedad alérgica en los diferentes aparatos y sistemas. In: Méndez J I, Huerta J G, Bellanti J A, Ovilla R, Escobar A. *Alergia. Enfermedad multisistémica. Fundamentos básicos y clínicos.* Madrid: Panamericana; 2012. p 215-24.
15. Sampson H A, Gerth R, Bindslev C. Standardizing double-blind, placebo-controlled oral food challenges: American Academy of Allergy, Asthma & Immunology-European Academy of Allergy and Clinical Immunology PRACTALL consensus report. *J Allergy Clin Immunol.* 2012; 130: 1260-74.
16. Bohle B. Food Allergy. In: Rich R R, Fleisher T A, Shearer W T, Schroeder (JR) H W, Frew A U, Weyand C M, editors. *Clinical immunology: Principles and Practice.* 4th ed. Philadelphia, PA: Elsevier Saunders; 2013. p. 543-49.
17. Fox M, Mugford M, Voordouw J, Cornelisse-Vermaat J, Antonides G, Caballer B, et al. Health sector costs of self-reported food allergy in Europe: a patient based cost of illness study. *Eur J Public Health.* 2013; 23(5): 757-62.
18. Wills-Karp M, Lewkowich I. Immunology Mechanisms of Allergic Disorders. In: Paul WE, editors. *Fundamental immunology.* Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2013. p. 1113-53.
19. Cerecedo I, Zamora J, Fox M, Voordouw J, Plana N, Rokicka E, et al. The impact of double-blind placebo- controlled food challenge (DBPCFC) on the socioeconomic cost of food allergy in Europe. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2014; 24(6):418-24.
20. Chapel H, Haeney M, Misbah S, Snowden N. *Essentials of Clinical Immunology.* 6<sup>th</sup> ed. UK: Wiley Blackwell; 2014.
21. Muraro A. EAACI food allergy and anaphylaxis guidelines. Primary prevention of food allergy. *Allergy.* 2014; 69 (5): 590-601.
22. Muraro A. EAACI food allergy and anaphylaxis guidelines: diagnosis and management of food. *Allergy.* 2014; 69(8):1008-25.
23. Nwaru BI, Hickstein L, Panesar S S, Muraro A, Werfel T, Cardona V, et al. On behalf of the EAACI Food Allergy and Anaphylaxis Guidelines Group. The epidemiology of food allergy in Europe: a systematic review and meta-analysis. *Allergy.* 2014; 69: 62-75.
24. Nowak-Wegrzyn A, Burks A W, Sampson H A. Reactions to Foods. In: Adkinson N F, Bochner B F, Burks AW, Busse W W, Holgate S T, Lemanske R F, O'Hehir R E. eds. In: *Middleton's: Allergy: Principles and Practice.* 8ed. ed. Philadelphia, PA: Elsevier Mosby; 2014. p.1310-35.
25. Schreier H M, Wright R J. Stress and foodallergy: mechanistic considerations. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2014; 112(4): 296-301.
26. Sicherer S H, Lack G, Jones S M. Food allergy management. In: Adkinson N F, Bochner B F, Burks AW, Busse W W, Holgate S T, Lemanske R F, O'Hehir R E. eds. In: *Middleton's Allergy Principles and Practice.* 8th ed. Philadelphia, PA: Elsevier Mosby; 2014. p. 1365-83.
27. Carrard A, Rizzuti D, Sokollik C. Update on food allergy. *Allergy.* 2015; 70: 1511-20.
28. Chinchilla C F, Cardona R. Alergia alimentaria. In: Rojas W, Anaya J M, Aristizábal B, Cano L E, Gómez L M, Lopera D. *Inmunología de Rojas.* 17ma ed. Medellín: Colombia; 2015. p. 459-62.
29. Koplin J J, Wake M, Dharmage S C. Cohort profile on the health Nusts study: population prevalence and

- environmental genetic predictors of food allergy. *Int J Epidemiol*[Internet]. 2015 [citado 11 Mar 2016]; [aprox. 11 p]. Disponible en: <https://doi.org/10.1093/ije/dyu261>
30. Lopera J S, Rojas S, Ortiz M C, Valencia F F, Díazgranados L R. Colitis eosinofílica en niños causada por alergia a la proteína de leche de vaca. *Rev Cub Pediatr.* 2015; 87(4): 507-14.
  31. Medina A, Huerta R E, Góngora M A, Domínguez M G, Mendoza D A, Romero S J y col. Perfil clínico-epidemiológico de pacientes con sospecha de alergia alimentaria en México. Estudio Mexipreval. *Rev Alergia Méx.* 2015; 62(1): 28-40.
  32. Nowak-Wegrzyn A, Katz Y, Mehr S S, and Koletzko S. Alergia gastrointestinal por alimentos no mediada por IgE. *J Allergy Clin Immunol.* 2015; 135(5):1114-24.
  33. Skypala I J, Williams M, Reeves L, Meyer R, Venter C. Food Allergies. *Clin Transl Allergy.* 2015; 5:34.
  34. Schoemaker A A, Sprickelman A B, Grimshaw K E, Roberts G, Grabenhenrich L, Rosenfeld L, et al. Incidence and natural history of challenge-proven cow's milk allergy in European children - Euro Prevall birth cohort. *Allergy.* 2015; 70: 963-972.
  35. Toit G D, Roberts G, Sayre P H, Bahnson H T, Radulovic S, Santos A F, et al. Randomized trial of peanut consumption in infants at Risks for Peanut Allergy. *N Engl J Med.* 2015; 372(9): 803-13.
  36. Valenta R, Hochwallner H, Linhart B, Pahr S. Food Allergies: The Basics. *Gastroenterology.* 2015; 148:1120-31.
  37. Werfel T, Asero R, Ballmer-Weber B K, Beyer K, Enrique E, Knulst A C, et al. Position paper of the EAACI: food allergy due to immunological cross-reactions with common inhalant allergens. *Allergy.* 2015; 70: 1079-90.
  38. Antolín-Amérigo D, Manso L, Caminati M, de la Hoz Caballer B, Cerecedo I, Muriel A, et al. Quality of life in patients with food allergy. [Clin Mol Allergy.](#) 2016; 14: 4.
  39. Arima T, Campos-Alberto E, Funakoshi H, Inoue Y, Tomiita M, Kohno Y, Shimojo N. Immediate systemic allergic reaction in an infant to fish allergen ingested through breast milk. *Asia Pac Allergy.* 2016; 6: 257-59.
  40. Kowalski M L, Ansotegui I, Aberer W, Al-Ahmad M, Akdis M, Ballmer-Weber B K, et al. Risk and safety requirements for diagnostic and therapeutic procedures in allergology: World Allergy Organization Statement. *World Allergy Org J.* 2016; 9(33): 01-42.
  41. Perkin M R, Logan K, Marrs T, Radulovic S, Craven J, Flohr C, Lack G. Enquiring About Tolerance (EAT) study: Feasibility of an early allergenic food introduction regimen. *Allergy Clin Immunol.* 2016;137:1477-86
  42. Yu W, Hussey Freeland D M, Nadeau K C. Alergia alimentaria: mecanismos inmunes, diagnóstico e inmunoterapia. *Nature Reviews Immunology.* 2016; 16: 751-65.
  43. Camero-Martínez H, López-García AI, Rivero-Yeverino D, Caballero-López CG, Arana-Muñoz, Papaqui-Tapia S, Rojas-Méndez IC, Elizabeth Vázquez-Rojas E. Frecuencia de reactividad cutánea hacia alérgenos alimentarios en pacientes alérgicos. *Rev Alerg Mex.* 2017; 64(3): 291-97
  44. Jones SM, Wesley A. Food Allergy. *N Engl J Med.* 2017; 377:1168-1176.
  45. Faber M A, Pascal M, El Kharbouchi O, Sabato V, Hagendorens M M, Decuyper I I, Bridts C H, Ebo D G. Shellfish allergens: tropomyosin and beyond. *Allergy.* 2017; 72: 842-48.
  46. Treudler R, Simon J C. Alergia a alimentos relacionada al polen: una actualización. *Allergo J Int*[Internet]. 2017 [citado 5 May 2017]:[aprox. 10 p]. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s40629-017-0022-2>
  47. Spencer S J, Korosi A, Layé S, Shukitt-Hale B, Barrientos R M. Food for thought: how nutrition impacts cognition and emotion. *NPJ Science of Food* [Internet]. 2017 [citado 6 Dic 2017]; 1(7): [aprox. 8 p]. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/s41538-017>
  48. Leonard S A, Pecora V, Fiocchi A G , Nowak-Wegrzyn A. Food protein-induced enterocolitis syndrome: a review of the new guidelines. *World Allergy Org J.* 2018; 11(4): 1-9.
  49. Sánchez-Salguero C A. Food Protein-Induced Proctocolitis. The shadow of allergic disorders. *Allergol Immunopathol* [Internet]. 2018[citado

10 Ene 2018];46(1-2):[aprox. 6 p].  
 Disponible en:  
<http://www.elsevier.es/en-revista-allergologia-et-immunopathologia-105-pdf-S0301054617301702-S300>



## GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA PARA EL TRATAMIENTO DE LA ALERGIA A HIMENÓPTEROS:

### ALERGIA A HIMENÓPTEROS (AH)

#### DEFINICIÓN:

Es la inflamación local de la piel en el punto de picadura de un insecto, que se relaciona con una manifestación de hipersensibilidad, pudiendo presentarse manifestaciones sistémicas o ser potencialmente fatal.

#### CONSIDERACIONES GENERALES:

- Los insectos entran dentro de la subfamilia de los artrópodos, existen hasta 700,000 especies, dentro de ellos los himenópteros.
- El término himenóptero viene del griego y significa alas membranosas.
- La picadura por himenópteros puede llegar a ser una reacción alérgica grave, de instauración rápida y potencialmente mortal.
- La alergia a picadura de himenópteros puede producirse lo mismo en pacientes atópicos que en personas sin antecedentes de atopía.
- La prevalencia global de las reacciones a picaduras se plantea de un 3.3 % para adultos y entre un 0.4 % a un 0.8 % en niños.
- El rango de prevalencia de reacciones sistémicas reportadas es de 3,3 % en Austria y de 0,3 a 7,5 % en Europa según estudios epidemiológicos. Se estima que es causa de muerte en algunos países, cuya frecuencia aumenta con el tiempo.
- La anafilaxia por picada de insectos en general puede llegar hasta un 34.1 % en EU (Texas) a entre un 25 y 29 % en Francia e Italia respectivamente.
- El 26 % de las personas que han sido

picadas por himenópteros tienen evidencia de sensibilización por pruebas cutáneas o por inmunoglobulina E (IgE) específica.

- La picadura de un solo insecto es suficiente para producir una reacción anafiláctica grave.
- La posibilidad de reacción alérgica aumenta con el número de picaduras.
- En los niños es más frecuente, pero tiene mejor pronóstico. El adulto tiene mayor incidencia de reacciones alérgicas.

#### ETIOLOGÍA:

##### FAMILIA APOIDEA

- SUBFAMILIA: Apinae

- GENERO: Apis (Abeja)

ESPECIE: *A. mellifera*

- SUBFAMILIA: Bombinae

- GENERO: BOMBUS (Abejorro)

ESPECIES: *B. terrestres*, *B. agrorum*, *B. lapidarius*

##### FAMILIA: VESPOIDEA

- SUBFAMILIA: VESPINAE

- GENERO: VESPA (Avispa)

ESPECIES: *V. cabro*, *V. orientalis*

- GENERO: Vespula

ESPECIES: *V. vulgaris*, *V. germanica*, *V. maculifrons*

- GENERO: Dolichovespula

ESPECIES: *D. maculata*, *D. arenaria*

- SUBFAMILIA: POLISTINE (HORMIGAS)

- GENERO: Polistes

ESPECIES: *P. dominulus*, *P. gallicus*, *P. exclamans*

#### COMPOSICIÓN DE LOS VENENOS DE HIMENÓPTEROS:

- Aminas vasoactivas: Histamina, dopamina,

serotonina, noradrenalina

- Péptidos y enzimas no alergénicos: Quininas, apamina, proteasas
- Alérgenos: Hialuronidasa, Fosfolipasa A, Fosfolipasa B, Fosfatasa ácida, Antígeno 5, Melitina

#### COMPOSICIÓN DE LOS VENENOS DE ABEJAS:

- APIM I (Fosfolipasa A2)
- APIM II (Hialuronidasa)
- APIM III (Melitina)
- APIM IV (Fosfatasa ácida)

#### COMPOSICIÓN DE LOS VENENOS DE AVISPAS:

- DOLM I (Fosfolipasa A)
- DOLM II (Hialuronidasa)
- DOLM III (Fosfatasa ácida)
- DOLM IV (antígeno 5)

#### ANTIGENICIDAD DEL VENENO

- Los principales alérgenos del veneno lo constituyen las enzimas, además contiene aminas y péptidos que favorecen la absorción de este veneno.
- Los alérgenos mayores son las glicoproteínas de peso molecular entre 10-50 Kd, la mayor parte tiene actividad biológica enzimática más bien citotóxica (fosfolipasa PLA), o bien favorecen la penetración de toxinas dentro de los tejidos (hialuronidasa), también la fosfolipasa A2 es un alérgeno dominante a los venenos de abejas.

#### REACTIVIDAD CRUZADA:

- Los pacientes alérgicos a himenópteros pueden mostrar sensibilización a más de un veneno. Reconocer el patrón de sensibilización es fundamental para recomendar la inmunoterapia con el veneno adecuado.
- Los alérgenos mayores y menores de diferentes especies de abejas (*A. mellifera*, *A. dorsata*, *A. cerana*) son idénticos en más del 90 % de su secuencia aminoacídica.
- La identidad entre la Fosfolipasa A2 de veneno de abeja y *Bombus* spp. es solo del 53 %, sin embargo se detecta reactividad cruzada en alérgicos a veneno de abeja y abejorro.
- Los alérgenos de diferentes especies de

véspula son prácticamente idénticos, con más del 95 % de identidad en secuencias aminoacídicas. Tienen reactividad cruzada con otros miembros de la subfamilia vespinae, esto es, con vespa y dolichovespula.

- La reactividad cruzada entre venenos de vespula y polistes es limitada, ya que la identidad de Fosfolipasas y Antígeno 5 es menor del 60 %. Sin embargo, el 50 % de pacientes alérgicos a vespula muestran test positivos con veneno de polistes y a la inversa.
- La reactividad cruzada específica de proteína entre abeja y vespula es debida a la enzima Hialuronidasa, que comparte un 50 % de secuencias idénticas en ambos venenos.
- En el 40-60 % de pacientes alérgicos a veneno, que muestran doble positividad en los test diagnósticos para abeja y vespídos, se demuestra la presencia de Ac IgE dirigidos frente a determinantes glicosilados (CCD's) de las proteínas del veneno, y son responsables de los falsos positivos en dichos test.

#### CLASIFICACIÓN:

##### INMUNOLÓGICAS:

- Hipersensibilidad alérgica: Las consecuencias más graves de las reacciones de hipersensibilidad por picaduras de himenópteros, tienen lugar en personas previamente sensibilizadas, y que poseen anticuerpos IgE específicos frente al veneno de estos insectos, que se desarrollan en respuesta a picaduras previas.
- Hipersensibilidad no alérgica

##### NO INMUNOLÓGICAS:

##### REACCIONES INMUNOLÓGICAS:

##### TIPO 1: HIPERSENSIBILIDAD ALÉRGICA.

##### LEVES

- Consiste en molestia que sobrepasan el punto de la picadura y generalmente se manifiestan con prurito y urticaria. No ponen en peligro la vida del paciente.

##### GRAVES

- Ponen en peligro la vida del paciente.

### INMEDIATAS

- Suelen producirse en la hora siguiente de la picadura.
- Tos, sensación de constricción de la garganta, disnea, sibilantes, ronquera, edema faríngeo, vómito, cólicos abdominales, incontinencia, hipotensión, desorientación y pérdida de la conciencia.

### TARDÍAS

- Se producen de 2 horas a 3 semanas después de la picadura.
- Pueden evolucionar como: Enfermedad del suero, presentando fiebre, altralgia, linfadenopatías, urticaria, angioedema, púrpura, reacciones neurológicas como neuritis periférica y hemiplejía, vasculitis alérgica y trastornos de la coagulación.
- Casi siempre se deben a picaduras de himenópteros (abejas, abejorros, avispas, avispones y hormigas de fuego).

**LOS INSECTOS MORDEDORES RARA VEZ PRODUCEN REACCIONES GENERALIZADAS (MOSQUITOS Y PULGAS).**

### REACCIONES NO INMUNOLÓGICAS:

#### REACCIONES TÓXICAS:

Generalmente se producen por picaduras múltiples, con reacciones más generalizadas.

No se consideran verdaderamente alérgicas, sino condicionadas por sustancias con efectos análogos a la histamina que están presentes en el veneno.

- Síntomas gastrointestinales.
- Palidez.
- Escalofríos.
- Taquicardia.
- Cefalea.
- Vértigo.
- Síncope
- Vómitos.
- Convulsiones.
- Fiebre.

### REACCIONES INUSUALES:

(Aquí contraindicada la inmunoterapia)

### ○ NEUROLÓGICAS:

- Encefalopatía diseminada aguda
- Miastenia gravis
- Neuritis periférica
- Enfermedad desmielinizante (Síndrome de Guillain-Barré)
- Infarto cerebral

### ○ RENALES:

- Insuficiencia renal aguda
- Síndrome nefrótico

### ○ CARDÍACAS:

- Infarto de miocardio (silencioso),
- Arritmia cardíaca.

### ○ PULMONARES:

- Hemorragia alveolar difusa.

### ○ OCULARES:

- Catarata
- Conjuntivitis
- Infiltración corneal
- Neuropatía óptica

### ○ OTRAS:

- Púrpura trombocitopénica
- Síndrome Schönlein-Henoch
- Vasculitis

### CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS:

#### REACCIONES CLÍNICAS LOCALES:

La picadura de un insecto puede producir una reacción grave en el paciente sensible, la reacción de una persona normal a los productos tóxicos de una picadura o mordedura consisten en:

**REACCIÓN LOCAL****En el sitio de la picadura**

- Dolor agudo y localizado que a los minutos da lugar a una zona de eritema en el punto de agresión.
- Prurito y tumefacción ligera.

**REACCIÓN LOCAL MAYOR**

Se extienden más allá del sitio de la picadura y dura varias horas o días.

Todos estos síntomas deben resolverse en 24 horas y generalmente están producidos por las sustancias químicas e irritantes del veneno.

En ocasiones esta reacción aumenta de tamaño y se indura especialmente en las partes declives del cuerpo. Esta reacción pudiera complicarse al infectarse y prolongar su tiempo.

**LABORATORIO:****EXÁMENES DE LABORATORIO:****1. Exámenes hemáticos: (Observación de eosinofilia)**

- Lámina periférica.
- Leucograma c/diferencial.
- Conteo absoluto de eosinófilos.

**2. Dosificación de IgE sérica total.****3. Dosificación de IgE específica.****4. Liberación de histamina.****5. Test de activación de basófilos.****6. Test de triptasa basal sérica.****PRUEBAS ALÉRGICAS CUTÁNEAS:**

En la actualidad, se disponen de extractos purificados de venenos que corresponden a los himenópteros que causan la mayoría de los problemas:

-Veneno de avispas: *Vespula* (mezcla de *V. germánica* y *V. vulgaris*)

-.Polistes (mezcla de *P. annularis*, *P. fustacus*, *P. metricus* y *P. exclamans*)

-. Veneno purificado de abeja.

-. En los últimos años se ha introducido el extracto de veneno de *P. dominulus*, para diagnóstico y tratamiento.

- Prick Test
- Intradermoreacción.

El 33 % de los pacientes se hacen negativos después de 2,5 años y el 80 % se hacen negativos después de 6 a 8 años.

**PRUEBA DE PROVOCACIÓN:**

(Repicadura intrahospitalaria) (RIH) (Investigación)

Existe el riesgo de producir reacciones graves, incluso mortales.

Las picaduras accidentales en el campo pueden ser consideradas una forma de provocación *in vivo*, que pueden ser útiles para el diagnóstico y la monitorización del paciente, si el insecto culpable es capturado e identificado visualmente.

**DIAGNÓSTICO:**

- Anamnesis: Es fundamental precisar los antecedentes, características de la picadura, tipo de reacciones, identificación del insecto, verificar presencia o no del aguijón y determinar la naturaleza de la reacción (general o localizada).
- Exámenes de laboratorio. Pruebas inmunológicas.
- Pruebas alérgicas cutáneas (que deben aplazarse 2-3 semanas después de una reacción sistémica)

**DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL:**

- Urticaria/angioedema.
- Prurigo.

- **Dermatitis alérgica de contato.**
- **Celulitis.**
- **Escabiosis.**

#### **TRATAMIENTO:**

**(CBMC): Existencia en Cuadro Básico de Medicamentos en Cuba**

#### **TRATAMIENTO ESPECÍFICO:**

#### **PREVENIR O EVITAR LOS FACTORES DESENCADENANTES.**

- **Educación e instrucción al paciente alérgico sobre picaduras de insectos con las consecuentes medidas para reducir el riesgo de ser picados.**
- **Evitar empleo de perfumes fuertes y nebulizadores para el cabello.**
- **Evitar el empleo de vestidos brillantes.**
- **Uso de zapatos.**
- **Evitar depósitos de basuras, bebidas, enlatados.**
- **Evitar contacto con colmenas o nidos.**
- **En presencia del insecto, evitar movimientos bruscos o rápidos.**

#### **INMUNOTERAPIA ESPECÍFICA.**

- **Solamente debe ser aplicada por personal especializado y en condiciones de emergencia. Tiene riesgo de reacción sistémica hasta en un 12 % de los pacientes. Lo mismo en dosis crecientes que en mantenimiento.**
- **El paciente debe permanecer en el laboratorio durante 30 minutos bajo observación estricta y portar su epinefrina autoinyectable.**
- **En pacientes que hayan sufrido reacciones sistémicas severas, con síntomas respiratorios y cardiovasculares, y en los que se demuestre sensibilización a venenos, bien en test cutáneos y/o en los test serológicos.**
- **Aún así la indicación es a criterio del alergista de asistencia según el expediente clínico.**

#### **EPINEFRINA AUTOINJECTABLE.**

- **Los pacientes deben llevar siempre su dispositivo con la epinefrina para autoinyección orientado por su alergista de asistencia.**

#### **TRATAMIENTO INESPECÍFICO:**

#### **TRATAMIENTO LOCAL:**

- 1. Retirar el aguijón en caso de la abeja, con la punta flameada de una aguja.**
- 2. Eleve el brazo o la pierna afectados y aplique hielo o una compresa fría para reducir la inflamación y el dolor.**
- 3. Limpie suavemente las ampollas con agua y jabón para evitar infecciones secundarias; no rompa las ampollas.**
- 4. Use ungüentos tópicos con esteroides o antihistamínicos orales para aliviar la picazón.**

#### **TRATAMIENTO SISTÉMICO:**

##### **1. Antihistamínicos oral:**

- **Clorfeniramina jbe. 0.04%, Ciproheptadina tab. 4 mg, Difenhidramina jbe. 12.5 mg, Difenhidramina tab. 25 mg, Dexclorfeniramina maleato tab. 2mg, Meclozine tab. 25 mg, Loratadina jbe. 1 mg, Loratadina tab. 10 mg. (CBMC)**
- **Desloratadina 10 mg, loratadina 10 mg, Rupatadina 10 mg, Desceterizina 10 mg, Ceterizina 10 mg, Ebastina 10 mg, Fexofenadina 10 mg, Levoceterizina 10 mg.**

##### **2. Corticosteroides si necesario:**

##### **3. Puede incluir AINES.**

##### **4. Puede llevar antibióticos.**

#### **TRATAMIENTO EN REACCIONES AGUDAS:**

- **Limpiar cuidadosamente y poner hielo en el punto de la picadura, extraer el aguijón.**
- **Difenhidramina (Benadrilina) 5 mg/Kg/d ó 150 mg/día en adultos.**
- **Esteroides de acuerdo a la cuantía del cuadro.**
- **Aplicación tópica de cremas esteroideas para la inflamación local.**
- **Vigilar la aparición de reacción anafiláctica. Si sospecha iniciar tratamiento.(Ver Guías de Anafilaxia)**

#### **CRITERIO DE REMISIÓN: (ASS)**

- **Todo paciente con una reacción sistémica a picadura de insectos.**

#### REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

- Guardia P, De la Calle A M, Gonzalez J, Conde J. Inmunoterapia con venenos de himenopteros. *Alergol Inmunol Clin.* 2000; 15(1): 29.
- Soriano V, Fernández J, Méndez J, Cruz S, Joral A, Torre F, Guerra F, et al. Repicaduras intrahospitalarias con himenópteros. *Alergol Inmunol Clin.* 2000; 15(6): 388-93.
- Johansson S G, Hourihane J O'B, Busquet J. A revised nomenclature for allergy. An EAACI position statement from EAACI nomenclature task force. *Allergy.* 2001; 56: 813-824.
- Pérez-Pacaréu M L, Ortega A and Macías V, Guías de consulta "Manejo y Prevención de Variadas Enfermedades Alérgicas". Cienfuegos: Ediciones Damují; 2003.
- Johansson SG, Bieber N, Dahl R. Revised nomenclature for allergy for global use: report of the nomenclature review committee of the World Allergy Organization, October 2003. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2004; 113: 832-36.
- Pérez-Pacaréu ML. Manual de Laboratorio en Alergología. Técnicas in vivo. Cienfuegos: Ediciones Damují; 2004.
- Bonifazi F, Bilo BM, Muller U. EAACI interest group on insect venom hypersensitivity. Prevention and treatment of Hymenoptera venom allergy: guidelines for clinical practice. *Allergy.* 2005; 60: 1459-470.
- Rueff F, Przybilla B, Bilo MB, Muller U, Scheipl F, Aberer W. Predictors of severe systemic anaphylactic reactions in patients with Hymenoptera venom allergy: importance of baseline serum tryptase-a study of the European Academy of Allergology and Clinical Immunology Interest Group on Insect Venom Hypersensitivity. *J Allergy Clin Immunol.* 2009; 124:1047-54.
- Dalmau G, Moreno C. Repicadura intrahospitalaria con himenópteros. *J Investig Alergol Clin Immunol.* 2010; 20 (Supl 2): 32-39.
- Mindel E, Bandin G. Comité Nacional de Alergia. Guía de Práctica Clínica. Alergia a picadura de himenópteros en pediatría. *Arch Argent Pediatr.* 2010; 108(3):266-72.
- Blum S, Gunzinger A, Müller UR, Helbing A. Influence of total and specific IgE, serum tryptase, and age on severity of allergic reactions to Hymenoptera stings. *Allergy.* 2011; 66: 222-28.
- Bokanovic D, Aberer W, Griesbacher A, Sturm GJ. Prevalence of hymenoptera venom allergy and poor adherence to immunotherapy in Austria. *Allergy.* 2011; 66:1395-96.
- Ring J. 100 years of hyposensitization: history of allergenspecific immunotherapy. *Allergy.* 2011; 66: 713-24.
- Abbas A K, Lichtman A H, Pillai S. Respuestas inmunitarias dependientes de la IgE y enfermedades alérgicas. En: *Inmunología celular y molecular 7ma ed.* Madrid: Elsevier; 2012. p. 425-44.
- Abbas A K, Lichtman A H, Pillai S. Técnicas de laboratorio usadas con frecuencia en inmunología *Inmunología celular y molecular 7ma ed.* Madrid: Elsevier; 2012. p. 513-26.
- Beyer K, Eckermann O, Hompes S, Grabenhenrich L, Worm M. Anaphylaxis in an emergency setting-elicitors, therapy, and incidence of severe allergic reactions. *Allergy.* 2012; 67:1451-56.
- De la torre F, Matheu V. Alergia a insectos. Parte III. Categorías principales de alergia. Sección H. Tipos de alergia. In: Méndez J I, Huerta J G, Bellanti J A, Ovilla R, Escobar A. *Alergia. Enfermedad multisistémica. Fundamentos básicos y clínicos.* Madrid: Panamericana; 2012. p. 281-6.
- Miranda A. Alergia a abejas, avispa y otros insectos. In: Zubeldía JM, Baeza M<sup>a</sup> L, Jaureguí I, Senen CJ. *Libro de las Enfermedades Alérgicas.* Bilbao: Fundación BB.AA.; 2012. p.121-28.
- Miralles J C, Negro J M<sup>a</sup>, Funes E, Mora A, Pajarón M J, Navarro I, et al. *Guía de Alergia a Himenópteros.* Murcia: Alergo; 2012.
- Muller R, Haeberli G, Helbling A. Allergia reactions to stinging and biting insects. In: Rich R R, Fleisher T A, Shearer W T, Schroeder H W, Frew A U, Weyand C M, editors. *Clinical immunology: Principles and Practice.* Washington: Elsevier Saunders; 2013.

- p. 522-30.
21. Golden D B. Insect Allergy. In: Adkinson N F, Bochner B F, Burks AW, Busse W W, Holgate S T, Lemanske R F, O'Hehir R E, eds. In: Middleton's: Allergy: Principles and Practice. 8ed. ed. Philadelphia, PA: Elsevier Mosby; 2014. p. 1260-71.
  22. Sturm GJ, Kranzelbinder B, Schuster C. Sensitization to Hymenoptera venoms is common, but systemic sting reactions are rare. *J Allergy Clin Immunol.* 2014; 133:1635-1643.
  23. Pérez R, González S N, Arias A, Palma S, Yong A, Gutiérrez J J, et al. Hipersensibilidad a la picadura de mosquito manifestada como síndrome de Skeeter. *Rev Alerg Méx.* 2015; 62: 83-7.
  24. Arzt L, Bokanovic D, Schwarz I, Schrautzer C, Massone C, Horn M, Aberer W, Sturm G. Hymenoptera stings in the head region induce impressive, but not severe sting reactions. *Allergy [Internet].* 2016 [citado 25 Jun 2016]:[aprox. 3 p]. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1111/all.12967>
  25. Baker T W, Forester J P, Johnson M L, Sikora J M, Stolfi A, Stahl, M C, et al. Stinging insect identification Are the allergy specialists any better than their patients?. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2016; 116: 431-34.
  26. Bilo MB, Cichocka-Jarosz E, Pumphrey R, Oude-Elberink J N, Lange J, Jakob T, et al. Self-medication of anaphylactic reactions due to Hymenoptera stings—an EAACI Task Force Consensus Statement. *Allergy.* 2016; 71: 931-43.
  27. Carlson J, Golden D B. Large local reactions to insect envenomation. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2016;16(4):366-9.
  28. Kowalski M L, Ansotegui I, Aberer W, Al-Ahmad M, Akdis M, Ballmer-Weber B K, et al. Risk and safety requirements for diagnostic and therapeutic procedures in allergology: World Allergy Organization Statement. *World Allergy Org J.* 2016; 9(33):1-42.
  29. Lange J, Cichocka-Jarosz E, Marczak H, Krauze A, Tarczon I, Swiebocka E, et al. Natural history of Hymenoptera venom allergy in children not treated with immunotherapy. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2016;116: 225-29.
  30. Matysiak J, Matysiak J , Bręborowicz A , Dereziński P and Kokot Z J. The correlation between anti phospholipase A2 specific IgE and clinical symptoms after a bee sting in beekeepers. *Adv Dermatol Allergol.* 2016; XXXIII (3): 206-210.
  31. Michel J, Brockow K, Darsow U, Ring J, Schmidt-Weber CB, Grunwald T, Blank S, Ollert M. Added sensitivity of component-resolved diagnosis in hymenoptera venom-allergic patients with elevated serum tryptase and/or mastocytosis. *Allergy.* 2016; 71: 651-660.
  32. Patel S S, Ledford D K. Killer Insects: Who Is at Risk for Anaphylaxis From Insect Stings? *Curr Treat Options Allergy.* 2016
  33. Shabanov D V, Martynov A I, Fedoskova T G , Fedoseeva VN, Grishina T I. Modern Aspects of Hypersensitivity to Stinging Insects. *Biology Bulletin Reviews.* 2016; 6(4): 355-63.



#### GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA PARA EL TRATAMIENTO DE LA ALERGIA AL LÁTEX:

#### ALERGIA AL LÁTEX (AL)

#### DEFINICIÓN:

La alergia al látex es una respuesta del sistema inmunológico frente a proteínas que se encuentran en la goma de látex natural. (NRL)

#### CONSIDERACIONES:

- El látex ha sido explotado por más de 100 años.
- El látex es una sustancia lechosa y fluida, producto de origen vegetal, que se extrae del árbol tropical *Hevea brasiliensis* de la familia de las *Euphorbiaceas*, que se encuentra en África y sur de Asia y cuyo uso está muy extendido debido a sus cualidades de flexibilidad, duración y resistencia que, unido a su reducido precio, la hace que forme parte de

múltiples productos de uso doméstico y sanitario.

- En su composición natural lo forman: Hidrocarburos del caucho en un 25 a 45 %, proteínas entre 1 al 18 %, carbohidratos entre 1 y 2 %, lípidos neutros entre 0,4 a 1,1 %, lípidos polares 0,5 %, constituyentes inorgánicos entre 0,4 y 0,6 %, aminoácidos 0,4 % y agua. En su producción se le añade amoníaco, aditivos aceleradores de la vulcanización y antioxidantes. Más de 15 proteínas de látex han sido identificadas y caracterizadas.
- La goma de látex natural no debe ser confundida con las gomas sintéticas derivadas del petróleo.

#### EPIDEMIOLOGÍA:

- Actualmente es considerada un problema internacional de salud con importancia creciente.
- Aumenta en forma constante, especialmente entre el personal sanitario y pacientes afectados de patologías que requieren intervenciones múltiples.
- Aunque la prevalencia de alergia al látex es baja en la población general, con porcentajes que varían según la fuente entre el 0.1 y el 1 %, se reportan; en niños con espina bífida o múltiples cirugías hasta de un 30 a 50 %, en personal sanitario de un 3 a un 25 %, en trabajadores de la industria del látex 18.75 a 43.75 %, en pacientes atópicos de 3 a 9 %. La prevalencia de asma ocupacional por látex en las distintas profesiones afectadas varía entre el 2,5 y el 10 %.
- El látex ha pasado a ser uno de los agentes etiológicos más frecuentes de asma ocupacional en la última década, especialmente entre el personal sanitario.
- La presencia de IgE frente a las proteínas del látex se estima en un porcentaje mayor, entre el 5,4 y el 7,6 %, con un aumento entre los profesionales sanitarios (8,9 %).
- Se han descrito diversos factores de riesgo que aumentan la probabilidad de presentar sensibilización al látex. El primero de ellos es el factor genético, ya que existen genes que se han asociado, particularmente *HLA* de clase II. Un segundo factor de riesgo es el número de intervenciones quirúrgicas en un paciente

y un tercero la historia de atopia.

También se describe individuos con historia de alergia a frutas y verduras de la familia látex.

- Se cree que la causa principal de que su prevalencia ha ido en aumento, es por el mayor uso de los guantes de látex entre el personal sanitario para prevenir las enfermedades infecto-contagiosas, tales como el sida o la hepatitis B. También puede contribuir el mayor reconocimiento y mejor diagnóstico de esta enfermedad en la actualidad.
- Factores que incrementan el riesgo de anafilaxia: Sexo femenino (4:1), Edad (3-5ª década) y ansiedad exagerada.

#### ETIOLOGÍA:

#### MATERIAL DE USO MÉDICO:

- Guantes desechables.
- Cánulas para las vías aéreas y venas.
- Equipo de infusión endovenosa.
- Jeringas.
- Sondas vesicales.
- Sondas de levines.
- Catéteres.
- Estetoscopios.
- Esfigmomanómetros.
- Máscara de oxígeno.
- Aparato de entubación.
- Torniquetes.
- Esparadrapo.
- Vendajes o envolturas elásticas.
- Agarres y puntas de muletas.
- Cinta pegante o parches de electrodos que se pueden pegar a la piel durante un ECG.
- Cojines y llantas de sillas de ruedas.
- Frascos de medicamentos.

#### MATERIAL DE USO GENERAL: (Más de 40.000 productos de consumo)

- Guantes de uso doméstico.
- Juguetes de goma.
- Globos.
- Tetes.
- Elásticos para las ropas.
- Calzado.
- Condones.
- Neumáticos.

#### ALIMENTOS: (con reactividad cruzada)

- Plátano.
- Aguacate.

- Zanahorias
- Tomates
- Papayas
- Piña
- Melones
- Patatas (papas)
- Apio
- Manzanas
- Melocotones
- Fresa
- Higo
- Avellana
- Castañas.
- Kiwi
- Soya
- Trigo

#### ALÉRGENOS IDENTIFICADOS:

- Se han identificado y clonado alrededor de 15 proteínas de látex que se comportan como alérgenos, nominándose con el prefijo Hev b.
- Hev b1, Hev b2, Hev b3, Hev b4, Hev b5, Hev b601, Hev b602, Hev b603, Hev b7, Hev b8, Hev b9, Hev b10, Hev b11w.

#### VÍAS DE SENSIBILIZACIÓN:

- Nasal: Inhalación de partículas de látex adheridas al polvo de almidón de guantes, arena o suspendidas en el aire de algunas zonas urbanas.
- Conjuntival
- Cutánea: (globos, guantes, preservativos)
- Mucosas: (preservativos, cirugías, exploraciones ginecológicas, enema opaco)
- Sanguínea: Vía intravenosa (tubos para administración de fluidoterapia intravenosa).

#### FACTORES DESENCADENANTES:

Cualquier persona que entre en contacto con el látex puede sensibilizarse, pero la probabilidad de desarrollar alergia al látex está influida de manera importante por la frecuencia de su contacto.

- La introducción en el mercado de nuevos productos derivados del látex ha provocado el aumento de la sensibilización al mismo.
- El incremento de enfermedades infecciosas como la hepatitis B, C y el sida ha aumentado el uso de los guantes de látex.

#### GRUPOS DE RIESGO:

##### EXPOSICIÓN CONTINUA:

##### Exposición profesional:

- **TRABAJADORES SANITARIOS:** Con una prevalencia de 2.9 y 17 %, en especial del quirófano, laboratorios y médicos cirujanos.
- **TRABAJADORES DE LA INDUSTRIA DEL CAUCHO:** Con una prevalencia de 1.5 y 11 %.
- **TRABAJADORES DEDICADOS A LA LIMPIEZA:** Que utilizan guantes con frecuencia.

##### EXPOSICIÓN NO CONTINUA

##### ATÓPICOS:

- En atópicos del 3 al 8 %, en especial con dermatitis atópica.
- Una historia de fiebre de heno u otros problemas alérgicos.
- Una historia de dermatitis de manos que sea grave o que se haya hecho más grave en una persona que use guantes de látex.

##### ALIMENTOS: (Síndrome Látex-Fruta)

- Pacientes con historia de reacciones frente a ciertas frutas; plátano, kiwi, pera, patatas crudas, castaña y aguacate (síndrome frutas-látex). Los ficus usados en decoración pueden también causar alergia.
- Los niños con alergia a los alimentos antes citados, que pueden presentar síntomas al hinchar globos.
- Manipuladores de alimentos.

##### OTROS:

- **HISTORIA PREVIA DE CONTACTO AL LÁTEX EN MÚLTIPLES INTERVENCIONES MÉDICO-QUIRÚRGICAS:** Los niños con espina bífida, meningocele o anomalías urinarias congénitas, historia de anafilaxia perioperatoria no filiada, múltiples cirugías, desimpactación rectal diaria, malformaciones genitourinarias, sondajes vesicales múltiples. Espina bífida del 18 al 68 %.
- **Sexo femenino:** Probablemente por contacto más intenso y repetido con objetos de látex.

- **Pacientes que han sufrido una reacción anafiláctica previa en exploraciones médicas o intervenciones quirúrgicas.**
- **Los adultos que utilicen preservativos.**
- **Amas de casa.**
- **Jardineros.**
- **Pintores.**
- **Peluqueras.**

#### **ETIOPATOGENIA:**

#### **POR REACCIONES DE HIPERSENSIBILIDAD:**

- **Hipersensibilidad tipo I inmediata. La más común.**
- **Hipersensibilidad tipo IV retardada.**

#### **TIPO I: ALÉRGICA: INMEDIATA:**

- **Existencia de anticuerpos frente a las proteínas del látex natural y su mecanismo y síntomas son parecidos al de otras alergias a proteínas vegetales.**

#### **Clínicamente se manifiesta como:**

- **Urticaria por contacto. La urticaria por contacto es la manifestación precoz más común de alergia a látex. Especialmente en trabajadores sanitarios (60-80 % urticaria de contacto en las manos). Entre 10-15 minutos de ponerse los guantes. Frecuentemente atribuido al polvo de los guantes o a lavado de las manos.**
- **Hinchazón, enrojecimiento o prurito en el área de contacto manos o boca.**
- **Rinitis**
- **Conjuntivitis.**
- **Edema conjuntival.**
- **Asma bronquial.**
- **Urticaria generalizada.**
- **Angioedema.**
- **Síndromes orofaríngeos y gastrointestinales.**
- **Schok anafiláctico.**

#### **TIPO IV: CELULAR: RETARDADA:**

- **Sensibilización por manipulación o contacto cutáneo repetido con objetos de caucho.**
- **Reacción frente a los trazas de productos químicos añadidos durante el proceso de fabricación.**
- **Los síntomas suelen limitarse a manifestaciones locales en la piel aparecen entre las 6-48 horas después del contacto.**

- **La reacción retardada es la más común de las alergias al látex y en muchos casos de alergia inmediata existen antecedentes de alergia retardada, ya sea a los aditivos del látex o bien a otros contactantes tales como metales, cemento, etc.**

#### **Clínicamente se manifiesta como:**

- **Dermatitis alérgica por contacto.**

#### **SÍNDROME LÁTEX-FRUTAS:**

- **Alrededor del 50 % de los pacientes alérgicos al látex natural tienen concomitante alergia alimentaria.**
- **Las personas alérgicas al látex pueden presentar síntomas al comer patata cruda o algunas frutas tropicales como el plátano, el aguacate, el kiwi, etc. Esto se debe a que en estos alimentos o plantas hay proteínas comunes con las del látex.**
- **Se ha postulado la existencia de un síndrome látex-frutas, al evidenciarse una asociación clínica significativa entre ambas reacciones alérgicas.**
- **El porcentaje de reactividad cruzada se estima entre un 30-80 %.**
- **Antígenos actúan como alérgenos ocultos.**

#### **FORMAS CLÍNICAS:**

- **Alergia inmediata al látex.**
- **Dermatitis alérgica de contacto al látex.**

#### **CUADRO CLÍNICO:**

- **Piel seca y con picazón.**
- **Enrojecimiento e inflamación de la piel.**
- **Ojos con comezón, rojos, o con lagrimeo.**
- **Estornudo o goteo nasal.**
- **Carraspera en la garganta.**
- **Tos.**
- **Sibilancias.**
- **Sarpullido o ronchas.**
- **Opresión en el pecho.**
- **Falta de aire.**



#### **LABORATORIO:**

#### **TESTS INMUNOLÓGICOS**

- Dosificación de IgE sérica total.
- Cuantificación de IgE específica al látex.
- Cuantificación de C3 y C4.
- Test de liberación de histamina por los basófilos.
- Triptasa del mastocito.

#### PRUEBAS ALÉRGICAS CUTÁNEAS.

##### Prick Test:

- Prick-Fruta. Se utiliza la prueba de Prick-Fruta (PF). De bajo costo y más sensible que el Pirck Test con extractos de frutas.
- Prick test con los extractos sospechados.

##### Prueba de parche.

#### PRUEBAS DE PROVOCACIÓN:

- Test del dedo de guante.
- Prueba de frotamiento.
- Provocación conjuntival, nasal y bronquial. (Investigación)

#### DIAGNÓSTICO:

##### ANAMNESIS.

- Antecedente de exposición.
- Antecedente de atopía.
- Tiempo de exposición.
- Horas diarias de exposición.
- Posibles vías de penetración.
- Identificación del agente causal.

#### ESTUDIOS INMUNOLÓGICOS.

#### PRUEBAS ALÉRGICAS CUTÁNEAS.

#### PRUEBAS DE PROVOCACIÓN.

#### DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL:

- Dermatitis atópica.
- Dermatitis alérgica de contacto.

#### TRATAMIENTO:

(CBMC): Existencia en Cuadro Básico de Medicamentos en Cuba

#### TRATAMIENTO PREVENTIVO

#### EVITAR CUALQUIER TIPO DE CONTACTO.

- Identificar elementos que contienen látex.

#### Eliminar la causa.

- Evitará las frutas, hortalizas y frutos secos potencialmente alergénicos en pacientes alérgicos al látex. Aguacate, kiwi, papaya, castaña, higo, plátano, melón, zanahoria, patata, tomate, melocotón, cerezas y ciruela.
- Orientar a los pacientes adecuadamente. Identificar grupos de riesgo.
- Utilización de materiales de látex sintético o derivados de otras especies vegetales. Usar polímeros de vinilo y silicona. Uso de guantes de polímeros de vinilo, neopreno o butadieno-estireno. Uso de preservativos de intestinos de animales y poliuretano.
- Avisar siempre al personal sanitario de su condición de alérgico al látex ante cualquier intervención diagnóstica o terapéutica.
- En pacientes muy sensibles al igual que en otras alergias ante la posibilidad de shock anafilático se orienta uso de set personal con adrenalina para auto-administración.
- Es recomendable también llevar alguna identificación por si ocurriera un accidente.

#### INMUNOTERAPIA CON LÁTEX:

- Existe una vacuna para alérgicos al látex, que está indicada en los casos en los que la evitación no es posible, como en algunos casos de exposición laboral a látex.

#### PRECAUCIONES HOSPITALARIAS:

- Información sobre la alergia natural al látex.
- Preguntar y evaluar a los pacientes sobre alergia al látex y no solo a los grupos de riesgo.
- Usar guantes de cirugía y exploración de no látex cuando sea posible. Si se usan de látex, bien lavados y poco polvo para disminuir alérgenos aerolizados.
- Si paciente con alergia al látex programarse como primer caso del día.
- Disponer de un protocolo de anestesia describiendo el equipo, puesta en marcha y manejo para pacientes sensibles al látex.
- Notificar los incidentes de reacción alérgica al látex.
- Utilizar el protocolo de conducta previa y durante el procedimiento quirúrgico ante

**paciente con alergia al látex.**

#### **OTRAS MEDIDAS DE PREVENCIÓN:**

- La FDA desde junio del 96 obliga que los productos que contengan látex lo adviertan en su etiquetado.
- Se están estableciendo cuales son los niveles máximos de alérgenos de látex extraíble en los guantes.
- En algunos hospitales se están creando quirófanos libre de látex.
- A los niños con espina bífida u otros factores de riesgo se le aplican de forma preventiva protocolos de exploraciones libre de látex.

#### **TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO:**

**Tratamiento de la enfermedad causada por la alergia al látex.**

##### **Antihistamínicos oral:**

- Clorfenamina jbe. 0.04 %, Ciproheptadina tab. 4 mg, Difenhidramina jbe. 12.5 mg, Difenhidramina tab. 25 mg, Dexclorfeniramina maleato tab. 2mg, Meclozine tab. 25 mg, Loratadina jbe. 1 mg, Loratadina tab. 10 mg. (CBMC)

Desloratadina 10 mg, loratadina 10 mg, Rupatadina 10 mg, Desceterizina 10 mg, Ceterizina 10 mg, Ebastina 10 mg, Fexofenadina 10 mg, Levoceterizina 10 mg.

#### **CRITERIOS DE REMISIÓN: (A la ASS)**

- Todos los pacientes sospechosos.

#### **REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

1. Czuppon A B, Allmers H, Baur X. Evaluation of diagnostic procedures in type 1 látex allergy. *ACI Int* .2000; 12(3): 98-104.
2. Gonzalez E, Alfaya T, Pulido Z, De la Hoz B, Losada E. Prueba del uso de guante de látex como método de diagnóstico. *Alergol Inmunol Clin*. 2000; 15(5): 319-24.
3. Home D, Hall T. Látex Allergy. *Br J Oral Maxillofac Surg*. 2000; 38(2): 161-62.
4. Blanco C. Síndrome látex-frutas. *Allergol et Immunopathol*. 2002; 30(3):156-163.
5. Anda M, Gómez B, Lasa, Arroabarren E, Garrido S, Echechipía E. Alergia al látex. Manifestaciones clínicas en la población general y reactividad cruzada con alimentos *An Sis Sanit Navar*. 2003; 26 (Supl. 2): 75-80.
6. Pérez M L, Ortega A, Macías V. Guías de consulta "Manejo y Prevención de Variadas Enfermedades Alérgicas". 2da edición. Cienfuegos: Ed. Damují; 2003.
7. Quirce S, Olaguíbel JM, Álvarez MJ, Tabar AI. El látex. Un importante aeroalérgeno implicado en el asma ocupacional. *An Sis Sanit Navar*. 2003; 26 (Supl. 2): 81-95.
8. Tabar A I, Gómez Arroabarren E, Rodríguez M, Lázaro I, Anda M. Perspectivas de tratamiento de la alergia al látex: inmunoterapia *An Sis Sanit Navar*. 2003; 26(2): 97-102.
9. Pérez-Pacaréu M L. Manual de Laboratorio en Alergología. Técnicas in vivo. Cienfuegos: Ediciones Damují; 2004.
10. Diéguez MC, Antón M, Blanco R, Pulido Z, Muriel A, de la Hoz B. Latex allergy in childhood: a follow up study. *Allergol et Immunopathol*. 2006; 34(1): 17-22.
11. Latex allergy: occupational aspects of management. A national guideline . London, UK: Royal College of Physicians; 2008.
12. Diéguez M C, Cerecedo I, Muriel A, Losada E, García E, Lázaro M, De la Hoz B. Adaptation and Validation of the Spanish Version of the Quality of Life in Latex Allergy Questionnaire (QOLLA). *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2011; 21(4): 283-89.
13. Sampathi V, Lerman J. Perioperative latex allergy in children. *Anesthesiology*. 2011; 114: 673---80.
14. Abbas A K, Lichtman A H, Pillai S. Respuestas inmunitarias dependientes de la IgE y enfermedades alérgicas. En: *Inmunología celular y molecular 7ma ed*. Madrid: Elsevier; 2012. p. 425-44.
15. Abbas A K, Lichtman A H, Pillai S. Técnicas de laboratorio usadas con frecuencia en inmunología *Inmunología celular y molecular 7ma ed*. Madrid: Elsevier; 2012. p. 513-26.
16. Accetta Pedersen D J, Klancnik M, Elms N. Analysis of available diagnostic tests for latex sensitization in an at-risk population. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2012; 108: 94-7.

17. Blanco C. Alergia al látex. In: Zubeldía J M, Baeza M L, Jáuregui I, Senent C J. Libro de las enfermedades alérgicas de la fundación BBVA. Bilbao: Fundación BBVA; 2012. p.329-36.
18. Cabañes N, Igea J M, de la Hoz B. Committee of Latex Allergy of the SEAIC. Latex allergy: Position paper. J Investig Allergol Clin Immunol. 2012; 22: 313-30.
19. Chia W, Rivoli P, Corrêa I S, Carvalho M J, Trigo F, Santos C E. Prevalence of Sensitivity Signals to Latex in Meningomyelocle Patients Undergoing Multiple Surgical Procedures. Rev Bras Anestesiol. 2012; 62: 1: 56-62.
20. Martínez E. Alergia al látex. Parte III. Categorías principales de alergia. Sección H. Tipos de alergia. In: Méndez J I, Huerta J G, Bellanti J A, Ovilla R, Escobar A. Alergia. Enfermedad multisistémica. Fundamentos básicos y clínicos. Madrid: Panamericana; 2012. p. 286-9.
21. Shi W, Rivoli P, Corrêa I S, Carvalho M J, Trigo F, Santos C E. Prevalence of Sensitivity Signals to Latex in Meningomyelocle Patients Undergoing Multiple Surgical Procedures. Rev Bras Anestesiol. 2012; 62: 1: 56-62.
22. Bueno de Sá A, Camilo R F, Cavalheiro S, Carvalho M, Solé D. Profile of latex sensitization and allergies in children and adolescents with myelomeningocele in São Paulo, Brazil. J Investig Allergol Clin Immunol. 2013; 23:43-9
23. Damas R M, Pérez M, Piñero M, Sangil N, Molero R, Domínguez P. Medicamentos con látex y alternativas en guía farmacoterapéutica. Farm Hosp. 2015; 39(1):44-58.
24. Lamberti M, Buonanno R, Ritonnaro C, Giovane G, Crispino V, Feola A. Molecular profile of sensitization in subjects with short occupational exposure to latex. Int Occup Med Env Health. 2015; 28(5): 841 - 48.
25. Bailey M, Norambuena X, Roizen G, Rodríguez J, Quezada A. Alergia al látex en un hospital pediátrico. Caracterización y factores de riesgo. Rev Chil Pediatr [Internet]. 2016 [citado 23 May 2016]: [aprox. 6 p]. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.rchipe.2016.05.007>
26. Kowalski M L, Ansotegui I, Aberer W, Al-Ahmad M, Akdis M, Ballmer-Weber B K, et al. Risk and safety requirements for diagnostic and therapeutic procedures in allergology: World Allergy Organization Statement. World Allergy Org J. 2016; 9 (33): 1-42.



#### GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA PARA EL TRATAMIENTO DE LA REACCIONES ADVERSAS A BETALACTÁMICOS:

#### REACCIONES ADVERSAS A BETALACTÁMICOS (RA A BETALACTÁMICOS)

##### INTRODUCCIÓN:

Se denomina reacción adversa medicamentosa (RAM) a aquel efecto no deseado que sucede tras la administración de un fármaco a dosis terapéutica. En este caso a anestésicos locales.

##### Puede ser:

- **Predecible:** 80 % de los casos, es dosis dependiente y se explica por acciones farmacológicas conocidas del fármaco.
- **Impredecible:** es dosis independiente y explicado por una base inmunológica (reacciones de hipersensibilidad) o genética (reacciones de idiosincrasia)

Los antibióticos representan unos de los medicamentos que más comúnmente se prescriben siendo el grupo de los  $\beta$ -lactámicos los antibióticos más ampliamente usado entre los antibióticos disponibles, sin embargo también son de las principales causas de alergia a fármacos, capaces de inducir reacciones graves y que pueden poner en riesgo la vida.

##### CONSIDERACIONES:

- Los antibióticos betalactámicos son una amplia clase de antibióticos, que incluyen derivados de la penicilina, cefalosporinas, monobactams, carbacefem, carbapenems e inhibidores de la betalactamasa ( $\beta$ -lactamasa); básicamente cualquier

agente antibiótico que contenga un anillo  $\beta$ -lactámico en su estructura molecular.

- Estos están indicados para la profilaxis y el tratamiento de las infecciones causadas por los microorganismos susceptibles. Tradicionalmente, los antibióticos betalactámicos han sido activos solamente contra las bacterias Gram positivas, pero el desarrollo de antibióticos de espectro ampliado, activos contra varios microorganismos Gram negativos, ha aumentado la utilidad de los antibióticos  $\beta$ -lactámicos.

#### HISTORIA:

**Alexander Fleming:** descubrió en Londres la penicilina cuando trataba de estudiar las bacterias estafilococos en 1928.

Las reacciones alérgicas a penicilina aparecieron por primera vez en la década de los años 40. Lyons reportó que el 5.7 % del personal del ejército de EUA tratado con penicilina presentó urticaria.

#### EPIDEMIOLOGÍA:

- Los antibióticos betalactámicos son la causa más frecuentemente reportada de alergia a fármacos en todo el mundo. Este tipo de alergia representa una causa importante de muerte por anafilaxia, representando a más de un 20 % de las muertes en Europa y más de un 75 % en Estados Unidos.
- La prevalencia estimada se encuentra entre el 5 al 10 % de la población general. Sin embargo entre el 80 y el 95 % de los pacientes etiquetados como alérgicos a estos fármacos resultan no serlo.
- En los estudios en la población la amoxicilina como etiología representa la de mayor reacción adversa, siguiendo otras penicilinas y las cefalosporinas tanto en niños como en adultos.
- Los  $\beta$ -lactámicos son los medicamentos que con mayor frecuencia causan reacciones mediadas por IgE y células T en la infancia.

#### CLASIFICACIÓN DE BETALACTÁMICOS:

- Penicilinas.
- Aminopenicilinas. (ampicilina y amoxicilina)
- Cefalosporinas.

- Carbapenemes (Imipenem)
- Monobactámicos (Aztreonam).

Estos antibióticos poseen un anillo betalactámico ( $\beta$  lactámico) y cadenas laterales que difieren de acuerdo al compuesto.

**Las penicilinas:** Están formadas por un anillo  $\beta$  lactámico unido a un anillo tiazolidínico de 5 componentes (con grupo sulfúrico) que confiere resistencia a  $\beta$ -lactamasas. La cadena lateral en la posición 6 diferencia las penicilinas y es un sitio importante de reconocimiento inmunológico y reactividad cruzada. (ácido 6 amino penicilánico)

**Las cefalosporinas:** Comparten el anillo beta-lactámico con las penicilinas sin embargo tienen un anillo sulfúrico de 6 estructuras dihidrotiazídico en lugar del anillo tiazolidínico.

Las penicilinas tienen una cadena lateral (posición 6) mientras que las cefalosporinas tienen dos (posición 7 y 3).

Las variaciones en la química de la posición 3 de la cadena lateral influyen en el metabolismo del fármaco y la de posición 7 la resistencia a beta-lactamasas ampliando su actividad antibacteriana.

Los anillos  $\beta$ -lactámico, tiazolidínico/dihidrotiazídico y el grupo lateral son potencialmente inmunogénicos.

Las penicilinas son muy pequeñas para ser antígenos completos sin embargo desarrollan inmunogenicidad al actuar como haptenos y unirse a las proteínas séricas.

Cuando estos medicamentos se metabolizan, se producen diversos compuestos que han sido denominados determinantes mayores y determinantes menores de acuerdo a la cantidad que se producen.

#### DETERMINANTES MAYORES

- identifican al producto de la vía metabólica más importante que es el resultante de la apertura del anillo  $\beta$  lactámico y la unión amida a residuos de

lisina o proteínas unidas a células, resultando en un epítipo denominado BENZIL- PENICILLOYL (PPL) al cual reaccionan la mayoría de los pacientes.

#### DETERMINANTES MENORES

- Son los productos de la vía metabólica menos importante desde el punto de vista cuantitativo, pero, responsables del 15 % de reacciones en pacientes. Siendo los más importantes el PENICILOATO y el PENILOATO que se unen a residuos carboxílicos y tiólicos de proteínas.

En el caso de las cefalosporinas sus productos de degradación son inestables y se fragmentan ampliamente dando un número elevado de determinantes antigénicos.

#### MECANISMO DE ACCIÓN:

Los antibióticos  $\beta$ -lactámicos son bacteriolíticos, y actúan inhibiendo la síntesis de la barrera de peptidoglicanos de la pared celular bacteriana. La barrera de peptidoglicanos es importante para la integridad estructural de la pared celular, especialmente para los microorganismos Gram positivos. El paso final de la síntesis de los peptidoglicanos, la transpeptidación, se facilita por unas transpeptidasas conocidas como *penicillin binding proteins* (PBPs, proteínas de anclaje de penicilinas).

Los  $\beta$ -lactámicos son análogos de la D-alanil-D-alanina, el aminoácido terminal de las subunidades peptídicas precursoras de la barrera peptidoglicana que se está formando. La similitud estructural que existe entre los antibióticos  $\beta$ -lactámicos y la D-alanil-D-alanina facilita su anclaje al centro activo de las PBPs. El núcleo  $\beta$ -lactámico de la molécula se une irreversiblemente al PBP. Esta unión irreversible evita el paso final (la transpeptidación) de la formación de la barrera de peptidoglicanos, interrumpiendo la síntesis de la pared celular. Es posible, además, que la inhibición de los PBPs (mediante dicha unión irreversible), haga también que se activen enzimas autolíticas de la pared celular bacteriana.

#### FACTORES DE RIESGO:

- **Sexo:** El sexo femenino parece ser el más afectado.
- **Historia previa de reacciones adversas a medicamentos:** Es el factor de riesgo más importante. Una historia previa de reacciones alérgicas a uno o más fármacos aumenta el riesgo de desarrollar otras alergias medicamentosas, incluso con fármacos no relacionados. El término "alergia a múltiples medicamentos" debe aplicarse a personas que han experimentado reacciones inmunológicas (de cualquier tipo de Gell y Coombs) bien documentadas frente a dos o más fármacos no relacionados químicamente, y parece relacionarse con un aumento de la capacidad de respuesta de sus células T frente a sustancias farmacéuticas.
- **Exposición recurrente a fármacos:** Tratamientos repetidos con los mismos fármacos favorecen la alergia fármacos (por ejemplo, los pacientes con fibrosis quística).
- **Forma de exposición:** La aplicación tópica cutánea también presenta riesgo de sensibilización.
- **Edad:** Los niños presentan menor sensibilización a los medicamentos que los adultos. La edad avanzada presenta un mayor riesgo de reacciones, por las posibles enfermedades concomitantes.
- **La gestación.**
- **Condiciones clínicas del paciente y enfermedades concomitantes:**
  - **Atopia respiratoria:** Aumenta la gravedad de las reacciones, principalmente si el VEF1 es menor de 70 %.
  - **Enfermedad cardiovascular concomitante:** Aumenta el riesgo de eventos graves durante los procedimientos.
  - **El uso de medicamentos como:** Benzodiazepinas, opiáceos, clonidina, anestesia general, Beta-bloqueadores e inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA), puede perjudicar la respuesta terapéutica a la reanimación durante una reacción anafiláctica.
  - **Mastocitosis:** Es un factor de riesgo aislado para cualquier procedimiento.
  - **En los pacientes con linfocitos anormales o atípicos se presentan con mayor frecuencia reacciones a aminopenicilinas (por ejemplo: infecciones por virus de Epstein Barr,**

por virus herpes, leucemias...).

- **SIDA/VIH:** Aumenta en 100 % la posibilidad de reacciones secundarias a los medicamentos. La infección por el virus de la inmunodeficiencia humana crea un entorno inflamatorio que favorece la alergia medicamentosa. Es frecuente las reacciones por sulfamidas y otros fármacos.
- **Factores genéticos:** La velocidad del metabolismo del medicamento influye en la prevalencia de sensibilización (acetiladores lentos).
- **Los coadyuvantes** pueden también ser sustancias sensibilizadoras.
- **Haptenos:** La penicilina es un fármaco que se comporta como hapteno, ya que el anillo betalactámico en condiciones fisiológicas se abre y reacciona con los residuos de lisina de las proteínas formando un complejo que es el determinante antigénico principal de la penicilina y otros betalactámicos y es capaz de estimular respuestas mediadas por anticuerpos o por las células T8.

#### **INMUNOPATOGENIA:**

Las manifestaciones de hipersensibilidad pueden llevarse a cabo por cualquiera de los cuatro tipos de mecanismos descritos por Coombs y Gell en su clasificación de los Trastornos Inmunitarios por Hipersensibilidad descrita en 1973.

#### **TIPO I (ANAFILÁCTICA)**

Las reacciones de tipo I o inmediatas ocurren en menos de una hora después de la administración del fármaco y son mediadas por anticuerpos IgE específicos con manifestaciones clínicas típicas:

- **Urticaria.**
- **Angioedema.**
- **Anafilaxia.**
- **Asma.**
- **Rinitis.**
- **Conjuntivitis.**

Las reacciones de tipo II (citotóxicas) y tipo III (por inmunocomplejos) son mediadas por anticuerpos IgG o IgM capaces de fijar componentes del complemento.

Los síntomas típicos son:

#### **TIPO II (CITOTÓXICA)**

- **Anemia hemolítica inmune.**
- **Trombocitopenia inmune.**
- **Otras discrasias sanguíneas.**
- **Reacciones órgano específicas**

#### **TIPO III (POR INMUNOCOMPLEJOS)**

- **Enfermedad del suero.**
- **Vasculitis.**
- **Reacciones órgano específicas.**

#### **TIPO IV (CELULAR)**

Las reacciones de tipo IV se denominan clásicamente retardadas y son inducidas por linfocitos T. Las reacciones se producen entre las 24 a 48 horas del comienzo de la administración del fármaco y la forma más frecuente de presentación es:

- **El exantema maculo- papular.**
- **Erupción fija por drogas. (EFM)**
- **Eccema de contacto. (DAC)**
- **Urticaria retardada.**
- **Reacciones órgano específicas**

Tener en cuenta que pueden presentarse 1-2 h después de la última administración del fármaco.

#### **MANIFESTACIONES CLÍNICAS:**

Dependiendo del intervalo entre la administración del fármaco y la ocurrencia de la reacción de hipersensibilidad, las reacciones alérgicas se clasifican en inmediatas, aceleradas o retardadas.

#### **◦ INMEDIATAS:**

Aparecen dentro de la hora de la exposición al fármaco.

#### **◦ ACELERADAS:**

Aparecen dentro de las 72 horas (3 días) después de la administración.

#### **◦ RETARDADAS**

Aparecen después de las 72 horas (3 días) después de la administración.

El uso de la misma es que representa una herramienta útil para la evaluación clínica y sobre todo para la definición de la

**estrategia diagnóstica.**

- La piel es el órgano más frecuentemente involucrado y a veces va acompañada por síntomas sistémicos. El exantema maculopapular, erupción fija por drogas. (EFM), eccema de contacto (DAC), urticaria retardada.
- La forma más frecuente de presentación es el exantema maculopapular seguido por la urticaria, ambos considerados como cuadros benignos y principalmente causados por aminopenicilinas.
- Las erupciones cutáneas relacionadas con el uso de antibióticos en menores de 4 años, son frecuentemente de tipo retardadas (aparecen después de la primera hora o días después del comienzo del tratamiento antibiótico)
- Existen otras presentaciones menos frecuentes pero más severas que incluyen a: el eritema multiforme, la pustulosis exantemática generalizada aguda (AGEP) y el síndrome de rash por fármacos con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS)
- Otras presentaciones más raras pero bien documentadas: El síndrome de Steven Johnson (SJS) y la necrólisis epidérmica tóxica (TEN)
- En una minoría de los casos, las reacciones pueden no afectar la piel e involucrar uno o varios órganos como el hígado, riñón, pulmón, sistema hematopoyético y otros, estando los síntomas en relación a la entidad que se presente. Anemia hemolítica inmune, trombocitopenia inmune, otras discrasias sanguíneas, enfermedad del suero, vasculitis y reacciones órgano específicas.



**INHIBIDORES DE BETALACTAMASAS**

Los inhibidores de betalactamasa no tienen ninguna actividad antimicrobiana, sino que se administran conjuntamente con los antibióticos beta-lactámicos.

Su propósito único es prevenir la inactivación de los antibióticos beta-lactámicos por beta-lactamasas ya que se unen irreversiblemente a éstas y no tiene afinidad por PBP's.

Las beta lactamasas son enzimas producidas por las bacterias que les da la habilidad de ser resistentes a la acción de los antibióticos beta-lactámicos (mecanismo de resistencia bacteriana).

**REACCIÓN ADVERSA A PENICILINA**

**DEFINICIÓN:**

Reacción de hipersensibilidad mediada por anticuerpos o por células, que ocurre en individuos sensibilizados a las penicilinas y/o sus metabolitos. Es una reacción adversa a medicamento potencialmente grave.

**EPIDEMIOLOGÍA:**

- Es la alergia a medicamentos más frecuente y mejor estudiada.
- Se estima que entre un 10 % y un 20 % de los que reportan alergia a la penicilina son realmente alérgicos.
- Las mujeres tienen más probabilidad de tener alergia a la penicilina que el hombre

**(11,1% vs 6.9 %) posiblemente por mayor prescripción de antibióticos en las mujeres.**

- La mayoría de las reacciones ocurren entre los 20 y 49 años.
- Se ve favorecida por infecciones concomitantes. Algunas reacciones de hipersensibilidad sistémica no inmediatas están relacionadas con reactivaciones de herpes virus (EBV, HHV, CMV).
- La aplicación tópica de penicilina es más inmunogénica motivo por el cual se ha abandonado esta indicación.
- La ruta parenteral es más sensibilizante y es más probable que cause anafilaxia. Los cursos frecuentes de antibióticos son más sensibilizantes, por ejemplo en pacientes con fibrosis quística.
- La anafilaxia resulta el cuadro más grave en una frecuencia entre 0.01 al 0.002 %.
- El eritema morbiliforme resulta la manifestación más común, seguida de urticaria crónica, angioedema, anafilaxia y enfermedad del suero.

#### CONSIDERACIONES:

- Las posibles razones por las cuales los pacientes supuestamente alérgicos toleran las penicilinas son: Que el paciente haya sido mal diagnosticado, que los síntomas fueran provocados por la enfermedad subyacente, la interacción de la enfermedad y el fármaco (ej. amoxicilina + virus de Epstein Barr) y los niveles de IgE específica van disminuyendo con el tiempo (no siempre sucede) y el paciente se “curó” de su alergia.
- También ha sido descripta la sensibilidad al ácido clavulánico.
- Con respecto a la cefalosporinas, pueden usarse concentraciones no irritantes para test cutáneos. Para la valoración de los cuadros no inmediatos pueden utilizarse el test de parche o la lectura tardía de la IDR.
- Algunas cefalosporinas con una cadena lateral diferente a la que reacciona a la penicilina pueden considerarse bajo administración especializada para infecciones que amenazan la vida cuando los fármacos antibacterianos no cefalosporínicos serían subóptimos.

#### CLASIFICACIÓN:

#### INMEDIATAS

- Las reacciones inmediatas tienen su inicio en 1 a 6 horas (generalmente en 60 minutos) después de la exposición a una dosis de un antibacteriano, y a menudo implican síntomas de una reacción alérgica mediada por inmunoglobulina E, que van desde urticaria o prurito hasta el angioedema y la anafilaxia.

#### NO INMEDIATAS

- Las reacciones no inmediatas, que ocurren durante más de 60 minutos (comúnmente varios días) después de la exposición a penicilina, resultan principalmente de la liberación de citoquinas específicas por subconjuntos de células T activadas. Las reacciones no inmediatas más frecuentes son las erupciones cutáneas maculopapulares o morbiliformes y urticarias.

#### ETIOPATOGENIA:

#### INMUNOLÓGICO:

- Desde el punto de vista inmunológico, pueden aparecer los cuatro tipos de reacciones de hipersensibilidad en un sujeto alérgico a la misma.
- Las penicilinas como antígenos son haptenos unidas a proteínas tisulares o sanguíneas y a carbohidratos, a través de grupos sulfidrilos o carboxilos.
- La penicilina al igual que las penicilinas semisintéticas tiene en su estructura química un anillo Betalactámico, a través del cual logran su unión covalente a las proteínas.
- Se absorbe mal por el tractus digestivo a excepción de la Penicilina V, Ampicillina y Amoxicilina.
- En inyección IM alcanza valores máximos en 15 a 20 minutos con una vida media de 50 minutos y desaparece entre 3 a 6 horas.
- Presenta reacción cruzada con la TRICOFITINA.
- En el caso de Amoxicilina y Ampicillina pueden verse manifestaciones anafilactoides.

#### CATABOLISMO DE LA PENICILINA:

#### DETERMINANTE ANTIGÉNICO MAYOR:

**Causante del 80 % de las reacciones alérgicas.**

- **BENZILPENICILOILO (BPO).**

**Actúa como hapteno. Puede unirse a las proteínas de la piel, componentes de las membranas celulares y subcelulares dando las manifestaciones alérgicas de contacto.**

**Puede unirse a las proteínas plasmáticas y produce manifestaciones anafilácticas completas e incompletas.**

#### **DETERMINANTES ANTIGÉNICOS MENORES:**

**Causantes del 5 al 10 % de las reacciones alérgicas.**

- **ACIDO PENICILOICO.**
- **PENALDICO.**
- **PENICILÁMINA.**

#### **ACILASAS**

#### **FACTORES DE RIESGO:**

- **Niños.**
- **Ancianos. Por mayores tasas de exposición antibacteriana en los grupos de mayor edad.**
- **Sexo femenino. Posiblemente relacionado con un mayor uso.**
- **La exposición repetida a antibacterianos, por ejemplo en condiciones médicas que requieren un uso antibacteriano frecuente, como la fibrosis quística.**
- **Una historia familiar de alergia a la penicilina. Algo que no está bien claro aún.**
- **Infecciones víricas.**
- **Enfermedad renal.**
- **Leucemia linfocítica crónica.**

#### **CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS:**

**Según la manifestación de hipersensibilidad y el órgano de choque pueden presentarse cuadros de:**

- **Anafilaxia.**
- **Enfermedad del suero.**
- **Fiebre medicamentosa.**
- **Vasculitis.**
- **Anemia hemolítica.**
- **Neutropenia.**
- **Trombocitopenia.**
- **Infiltración pulmonar eosinófila.**
- **Nefritis.**

- **Miocarditis.**
- **Neuritis.**
- **Urticaria.**
- **Edema alérgico subcutáneo.**
- **Eritema morbiliforme.**
- **Dermatitis alérgica de contacto.**
- **Púrpuras.**
- **Necrólisis epidérmica tóxica.**

#### **MUERTE POR ANAFILAXIA A PENICILINA:**

- **La penicilina causa aproximadamente 0.7 % a 10% de todos los casos de anafilaxia.**
- **El riesgo de muerte por anafilaxia a penicilina es de aproximadamente 0.0015 % de pacientes con tratamiento.**
- **Debe tenerse en cuenta que la muerte ocurre en los primeros 15 minutos posterior a la administración.**
- **Debe tenerse en cuenta los factores de riesgo.**

#### **REACTIVIDAD CRUZADA:**

- **La mayoría de la reactividad cruzada entre penicilinas y cefalosporinas es debido a la homología de la cadena lateral sin embargo comparten epítopes de otras partes de la molécula que también causan reactividad cruzada.**
- **Los pacientes con historia de alergia a la penicilina y que reaccionan a las cefalosporinas tienen reacciones alérgicas más graves, incluida anafilaxia.**
- **En los pacientes alérgicos a la penicilina, se ha reportado reactividad cruzada entre penicilina y cefalosporinas de primera y segunda generación en hasta un 10 % de los pacientes, y entre la penicilina y las cefalosporinas de tercera generación en el 2 % al 3 %.**
- **El *British National Formulary* aconseja que los pacientes con antecedentes de hipersensibilidad inmediata a la penicilina no deban recibir cefalosporinas.**

#### **LABORATORIO:**

#### **EXÁMENES DE LABORATORIO:**

- **Dosificación de IgE total.**
- **Dosificación de IgE específica: Se han desarrollado técnicas de detección de IgE específica (RAST, ELISA, CAP-RAST...) para numerosos fármacos. Se dispone de reactivos estandarizados y fiables solo para algunos fármacos como penicilina,**

**aminopenicilinas y cefaclor. La sensibilidad de los bioensayos para la inmunoglobulina E en la alergia a la penicilina es baja. El Inmunocap (Phadia AB Uppsala) es el test más ampliamente usado para el diagnóstico de alergia a betalactámicos. Tiene una sensibilidad para bencilpenicilina y amoxicilina de 54 % mientras que la especificidad es del 95 %. Si la historia clínica es compatible y la IgE específica es positiva, el proceso diagnóstico debería detenerse. Como en el caso de las pruebas cutáneas, una IgE circulante negativa NO descarta alergia al fármaco.**

- La activación de basófilos.
- Prueba de Coombs.
- Determinación del complemento; C3 y C4.
- Crioglobulinas-
- Test de transformación linfocitaria (TTL).
- Dosificación de citocinas.
- Determinación de la fijación de C1q.
- Triptasa sérica.

**Estos Test proporcionan información diagnóstica útil para las reacciones mediadas por IgE y células T, pero son de alta tecnología y altamente costosos.**

#### **PRUEBAS ALÉRGICAS CUTÁNEAS:**

**Las pruebas deben realizarse en centros especializados en alergia, ya que se requiere experiencia para interpretar los resultados y para gestionar cualquier posible reacción adversa sistémica.**

- Existen reactivos estandarizados para practicar pruebas cutáneas con suficiente valor para predecir futuras reacciones.
- Estos test ponen en evidencia la sensibilización o presencia de IgE específica pero no necesariamente diagnostican alergia.
- En este último caso será necesaria no solamente la presencia de IgE específica sino también la correlación con los síntomas.
- Estos test no deben ser utilizados como screening.
- Es importante saber que los pacientes con historia familiar de alergia a la penicilina pero sin antecedentes personales NUNCA deben ser estudiados.

#### **Prick Test (Pt)**

- Con el determinante antigénico mayor. (BPO)
- Con el peniciloil polilisina. (PPL). BPO, unido a un polímero de lisina de naturaleza no inmunológica que actúa como carrier.
- Con una mezcla de determinantes menores. (MDM).
- La Penicilina G.
- La Amoxicilina. Se estima que cuando no se testea la amoxicilina, un 60 % de las reacciones no van a ser diagnosticadas.

**Intradérmica.**

**Pruebas de parche.**

**Pruebas de provocación.**

**PRUEBAS DE PROVOCACION CONTROLADA:**

**REQUISITOS:**

**1) Informe del médico de asistencia de la necesidad de requerir el fármaco.**

**2) Informar al paciente de los riesgos y beneficios de la prueba y obtener su consentimiento escrito.**

**3) Realizar la prueba en centro especializado, con personal y medios adecuados para tratar eventual reacción adversa y/o anafiláctica.**

**4) El médico especialista de alergia determinará de acuerdo a la valoración de síntomas y necesidades del paciente si la provocación es una alternativa útil.**

**CONSIDERACIONES:**

- La prueba de provocación controlada nos proporciona la confirmación diagnóstica de una posible reacción de hipersensibilidad.
- Las pruebas de provocación consisten en la administración controlada del fármaco, con el objetivo de diagnosticar una reacción de hipersensibilidad a la sustancia probada. Exponer al paciente al fármaco para el cual se sospecha que es alérgico.
- Su finalidad es identificar el agente responsable mediante su estudio a las 4-6 semanas de la reacción (periodo refractario).

- **Son pruebas potencialmente peligrosas que pueden poner en riesgo la vida del paciente.**
- **Actualmente es el método diagnóstico más fiable y, en la mayoría de las reacciones adversas, el test de provocación ofrece la única vía definitiva para el diagnóstico.**
- **Las contraindicaciones relativas son el embarazo y enfermedades concomitantes, como infecciones agudas, asma descompensada, cardiopatía, nefropatía o hepatopatía.**
- **Están contraindicadas en casos de anafilaxia grave; sin embargo, el riesgo beneficio debe evaluarse individualmente, principalmente cuando la prueba cutánea o las pruebas *in vitro* no aclaren el diagnóstico. (No realizables) Está contraindicado también en Síndrome de Stevens-Johnson (SJS) y Necrólisis Tóxica Epidérmica (NET).**
- **Los resultados negativos no descartan la posibilidad de una futura reacción por el medicamento probado.**
- **Se realiza en dosis creciente simple ciego y siempre en hospital en UCI o de Emergencias (SIUM).**
- **También se emplea para confirmar la tolerancia a fármacos alternativos al de la reacción, sobre todo cuando se desea descartar reactividad cruzada.**
- **Si se ha probado una sensibilización, por ejemplo una prueba cutánea positiva no debe realizarse una prueba de provocación.**

#### **PROTOCOLO PARA EL TEST DE PROVOCACIÓN DIAGNÓSTICA A PENICILINA: (Investigación)**

#### **PROTOCOLO PARA EL TEST DE PROVOCACIÓN ORAL DIAGNÓSTICO:**

- **Aproximadamente 1/3 de los pacientes alérgicos a la penicilina tienen test cutáneos negativos y solo se diagnostican por test de provocación.**
- **Debido al riesgo de reacciones anafilácticas las primeras dosis del test de provocación deben realizarse en un ambiente controlado y por un médico y personal entrenado, luego el test continúa en forma ambulatoria por 5 a 7 días.**
- **Las reacciones en los test de provocación suelen ser leves a moderadas y resuelven**

**habitualmente con antihistamínicos y corticoides.**

#### **BIOPSIA CUTÁNEA:**

- **Biopsia cutánea por inmunofluorescencia.**

#### **DIAGNÓSTICO:**

**Deben tenerse en cuenta estos elementos:**

- **Factores de riesgo establecidos.**
- **Antecedentes de "alergia antibacteriana múltiple".**
- **Una historia personal de hipersensibilidad a beta-lactámicos en personas que requieren tratamiento antibacteriano frecuente (por ejemplo, personas con fibrosis quística, diabetes, inmunodeficiencias).**
- **Una historia personal de hipersensibilidad a beta-lactámicos en personas que requieren tratamiento con una beta lactama específico.**
- **Una historia de una reacción anafiláctica durante la anestesia general, cuando la penicilina fue uno de los varios fármacos administrados.**

#### **ANAMNESIS:**

- **Los síntomas y signos para poder establecer los mecanismos involucrados.**
- **A veces la exposición es difícil de valorar porque pudo haber sido inadvertida, por ejemplo a través de la leche materna.**
- **También debemos tomar en cuenta si el paciente se expuso a fármacos con reactividad cruzada.**
- **Si el paciente recibió medicamentos concurrentes al momento de la reacción ya que otros fármacos pueden ser la causa. Los AINES son una causa probable de reacciones alérgicas y se utilizan frecuentemente junto a los antibióticos.**
- **El tiempo de comienzo de la reacción (tanto de la dosis precipitante como del comienzo del tratamiento) para determinar si la reacción fue inmediata o no inmediata.**
- **Si el paciente volvió a recibir el fármaco después de la reacción y si es así, si los síntomas recurrieron. Si tolera posteriormente es posible que el paciente no sea alérgico.**
- **Si el paciente se expuso y tolera otros betalactámicos después de la reacción.**

- Cual fue la patología por la cual se indicó la medicación, para determinar si el cuadro de base pudo haber provocado los síntomas.
- Si el paciente utilizó previamente la medicación. Las reacciones alérgicas inmediatas requieren sensibilización previa por lo que haber estado expuesto aumenta el riesgo.

El tipo de tratamiento que requirió el paciente, los fármacos y/o hospitalización y la respuesta a los mismos, nos permitirá establecer mecanismos y severidad.

#### **DIRECTRICES PARA LA VERIFICACIÓN DE LA SOSPECHA DE ALERGIA A LA PENICILINA: (British Society for Allergy and Clinical Immunology)**

- Historia clínica detallada.
- Pruebas cutáneas.
- Si las pruebas cutáneas son negativas, la prueba de provocación oral.

(Si los resultados son positivos, evite las penicilinas en el futuro; si las pruebas cutáneas y las pruebas orales de provocación son negativas, el paciente se considera tolerante)

#### **TRATAMIENTO:**

##### **TRATAMIENTO PREVENTIVO:**

- El único tratamiento es: **EVITAR EL FÁRMACO O LA FAMILIA DE FÁRMACOS.**
- Es necesario educar a la población en este sentido.
- El reconocimiento temprano y el tratamiento de reacciones severas como la anafilaxia.

##### **TRATAMIENTO ESPECÍFICO:**

#### **SI HA PRESENTADO REACCIONES ANAFILÁCTICAS, INDEPENDIENTE DE LOS ANTECEDENTES ATÓPICOS FAMILIARES Y ANTECEDENTES ATÓPICOS PERSONALES:**

- No utilización de la droga ni de medicamentos que puedan tener reacción cruzada.

#### **SI HA PRESENTADO ALERGIA POR CONTACTO:**

- No puede manipular la droga y además se

prohibe el uso de la misma.

#### **SI HA PRESENTADO RASH URTICARIANO AL USO DE LA MISMA:**

- Descartar foco micótico activo. De haber sido diagnosticado positivo al finalizar el tratamiento una vez curado puede usar Penicilina.

#### **SI HA PRESENTADO ENFERMEDAD DEL SUERO:**

- Puede usar la droga transcurrido seis meses.

#### **OTRAS OPCIONES TERAPEÚTICAS:**

El paciente debe ser reevaluado para la alergia a la penicilina por la especializada de Alergia.

#### **SI LOS PACIENTES SON ALÉRGICOS A PENICILINA:**

- No deben usar fármacos estrechamente relacionados como la Amoxicilina y Ampicilina.

#### **SI LOS PACIENTES SON ALÉRGICOS A AMOXICILINA:**

- Deben evitar las cefalosporinas con grupo R de cadena lateral o recibir inducción a la tolerancia rápida pero sólo debe llevarse a cabo si se considera que es clínicamente importante y no hay un fármaco alternativo disponible.

#### **SI LOS PACIENTES SON ALÉRGICOS A AMPICILINA:**

- Deben evitar las cefalosporinas y carbapenémicos con grupo R de cadena lateral idénticos y podría ser posible seleccionar un  $\beta$  lactamámico con una cadena lateral diferente.

#### **LAS CEFALOSPORINAS DE 1ª y 2ª GENERACIÓN:**

- Tienen mayor probabilidad de producir reacciones alérgicas en individuos sensibilizados a la penicilina.

#### **LAS CEFALOSPORINAS DE 3ª y 4ª GENERACIÓN:**

- Son toleradas adecuadamente por pacientes alérgicos a penicilina, probablemente debido a que su estructura química difiere más de las penicilinas que las de primera generación.

#### LOS CARBAPENÉMICOS:

- Son alternativas para pacientes con alergia a penicilina o cefalosporina ya que la reactividad cruzada ocurre en < 1% de estos casos.
- Debe evitarse el Imiipenem que tiene reacción cruzada con la penicilina.

#### LOS MONOBACTÁMICOS:

- Son alternativas para pacientes con alergia a penicilina o cefalosporina ya que la reactividad cruzada ocurre en < 1 % de estos casos. Generalmente no producen reacción cruzada.

#### EN CASO DE ALERGIA A BETALACTÁMICOS:

- Para los pacientes en los que todos los  $\beta$  lactamámicos están contraindicados, los antibacterianos no  $\beta$ -lactamámicos alternativos incluyen: tetraciclinas, metronidazol, macrólidos, aminoglucósidos, quinolonas y glicopéptidos.
- El uso de cefalosporinas en pacientes con pruebas cutáneas positivas para la penicilina plantea un riesgo de reacción estimado del 4 %.
- Las pruebas cutáneas con cefalosporinas tienen un valor predictivo incierto.
- Los pacientes que presentan antecedentes vagos de reacciones no anafilácticas a penicilina y nunca se les han hecho pruebas cutáneas con penicilina tienen menos del 1 % de riesgo de reacción a la cefalosporina.

#### DESENSIBILIZACIÓN:

- Por su laboriosidad y alto riesgo resulta excepcional.
- Es un tratamiento que debe realizarse solamente cuando el paciente tiene alergia al fármaco, requiere utilizarlo y no existen alternativas al mismo o el fármaco es crítico para el tratamiento de su enfermedad, previa evaluación con el alergólogo.
- Se trata de la inducción de un estado

temporario de ausencia de respuesta alérgica al fármaco. Este estado de tolerancia se pierde entre 24 y 48 hs después de discontinuar el fármaco. Estos procedimientos son de alto riesgo y deben ser realizados por especialistas en centros de alta complejidad.

#### TRATAMIENTO AGUDO:

- El tratamiento dependerá del tipo de reacción presentada. Uso de antihistamínicos y corticoides de forma inmediata.
- Ver GBP de alergia para anafilaxia.
- Ver GBP de alergia acorde al órgano afectado.
- Remisión al alergólogo para su evaluación.

#### NOTIFICACIÓN DE ALERGIA A MEDICAMENTOS:

La notificación de alergia a antibióticos es importante para la prevención de nuevos episodios.

Las personas con alergia sospechada o confirmada deben tener su Tarjeta de Notificación establecida por los Servicios de Alergia así como estar documentado en sus registros médicos y en toda la correspondencia entre la atención primaria y secundaria.

#### REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

1. Bald B A. Diagnosis of Allergy to penicillins & cephalosporins. *ACI In.t* 2000; 12(5): 206-12.
2. Callejo A, De la Fuente F, Sanchez M E, Sanchez P, Armentía A, Martínez C, Rebollo S, et al. ¿Historia natural de alergia a la penicilina? *Alergol Inmunol Clin.* 2000; 15(3): 202-04.
3. Dávila J. Reexposición a Betalactámicos. *Alergol Inmunol Clin.* 2000; 15(5): 338.
4. Herbert M E, Brewster G S, Lanftot-Herbert M. Ten percent of patients who are allergy to penicillin will have serious reactions if exposed to cephalosporins. *West J Med.* 2000; 172(5): 341.
5. Solensky R, Earl H S, Gruchalla R S. Clinical approach to penicillin-allergic patients: a survey. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2000; 84(3): 329-33.
6. Pérez M L, Ortega A, Macías V. Guías de

- consulta "Manejo y Prevención de Variadas Enfermedades Alérgicas". 2da edición. Cienfuegos: Ed. Damují; 2003.
7. Solemny R. Hypersensitivity reactions to beta-lactams antibiotics. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2003; 24(3):201-20.
  8. Pérez-Pacaréu M L. Manual de Laboratorio en Alergología. Técnicas in vivo. Cienfuegos: Ed. Damují; 2004.
  9. Bousquet PJ, Co-Minh H B, Arnoux . Importance of mixture of minor determinants and benzilpenicilloyl poli-L-lisine skin testing in the diagnosis of betalactam allergy. *J Allergy Clin Immunol.* 2005; 115(6):1314-6.
  10. Torres M J, Blanca M. The complex clinical picture of betalactam hypersensitivity: penicillins, cephalosporins, monobactams, cabapenems and clavams. *Med Clin North Am.* 2010; 94(4):805-20.
  11. Ebo D G, Leysen J, Mayorga C, Rozieres A, Knol E F, Terreehorst I. The in vitro diagnosis of drug allergy: status and perspectives. *Allergy.* 2011; 66: 1275-86.
  12. Liu A, Fanning L, Chong H. Desensitization regimens for drug allergy: state of the art in the 21st century. *Clin Exp Allergy.* 2011; 41:1679- 89.
  13. Ponvert C , Perrin Y, Bados-Albiero A. Allergy to betalactams in children: results of a 20-year study based on a clinical history, skin and challenge test. *Pediatr Allergy Immunol.* 2011; 22(4):411-8.
  14. Abbas A K, Lichtman A H, Pillai S. Respuestas inmunitarias dependientes de la IgE y enfermedades alérgicas. En: *Inmunología celular y molecular 7ma ed.* Madrid: Elsevier; 2012. p. 425-44.
  15. Abbas A K, Lichtman A H, Pillai S. Técnicas de laboratorio usadas con frecuencia en inmunología *Inmunología celular y molecular 7ma ed.* Madrid: Elsevier; 2012. p. 513-26.
  16. Holm A, Mosbech H. Challenge test results in patient with suspected penicillin allergy, but no specific IgE. *Allergy Asthma Immunol Res.* 2011; 3(2):118-22.
  17. Lobera T. ¿Que es la alergia a los medicamentos? In: Zubeldía JM, Baeza M<sup>a</sup>L, Jaureguí I, Senen CJ. Libro de las Enfermedades Alérgicas. Bilbao: Fundación BB.AA.; 2012.p. 567-9.
  18. Romano A, Gaeta F, Valluzzi R L. Diagnosing nonimmediate reactions to cephalosporins. *J Allergy Clin Immunol.* 2012; 129:1166-9.
  19. Solemsky R. Allergy to beta-Lactam antibiotics. *J Allergy Clin Immunol.* 2012;130(6); 1442e1-1442e5.
  20. Tonantzin A, Honda S A, Alcántara N. Reacciones cutáneas a fármacos. Parte II. Manifestaciones de la enfermedad alérgica en los diferentes aparatos y sistemas. In: Méndez J I, Huerta J G, Bellanti J A, Ovilla R, Escobar A. *Alergia. Enfermedad multisistémica. Fundamentos básicos y clínicos.* Madrid: Panamericana; 2012. p. 251-7.
  21. Tiemi A, Luna H L, Solé D. Reacciones adversas a fármacos. Parte III. Categorías principales de alergia. In: Méndez J I, Huerta J G, Bellanti J A, Ovilla R, Escobar A. *Alergia. Enfermedad multisistémica. Fundamentos básicos y clínicos.* Madrid: Panamericana; 2012. p. 271-9.
  22. Torres M , López N B. Alergia a los antibióticos. In: Zubeldía JM, Baeza M<sup>a</sup>L, Jaureguí I, Senen CJ. Libro de las Enfermedades Alérgicas. Bilbao: Fundación BB.AA.; 2012. p. 234-9.
  23. Barbaud A, Collet E, Milpied B. A multicentre study to determine the value and safety of drug patch tests for the three main classes of severe cutaneous adverse drug reactions. *Br J Dermatol.* 2013; 168:555- 62.
  24. Giner M T. Alergia a medicamentos. Conceptos básicos y actitud a seguir por el pediatra. *Protoc Diagn Ter Pediatr.* 2013; 1: 1-24.
  25. Hjortlund J, Mortz C G, Skov PS, Bindslev-Jensen C. Diagnosis of penicillin allergy revisited: the value of case history, skin testing, specific IgE and prolonged challenge. *Allergy.* 2013; 68: 1057-1064.
  26. Pichler W U. Drug Hypersensitivity. In: Rich R R, Fleisher T A, Shearer W T, Schroeder (JR) H W, Frew A U, Weyand C M, editors. *Clinical immunology: Principles and Practice.* Washington: Elsevier Saunders; 2013. p. 564-77.
  27. Scherer K, Brockow K, Aberer W, Gooi JHC, Demoly P, Romano A, et al. The European Network on Drug Allergy and the EAACI Drug Allergy Interest Group. Desensitization in delayed drug

- hypersensitivity reactions - an EAACI position paper of the Drug Allergy Interest Group. *Allergy*. 2013; 68: 844-52.
28. Çelik G E, Pichler W J, Adkinson N F, JR. Drug Allergy. In: Adkinson N F, Bochner B S, Burks W, Busse W W, Holgate S T, Lemanske R F, et al. *Middleton's. Allergy. Principles and practice*. 8va edition. Philadelphia: Elsevier; 2014. p. 1274-91.
  29. Graham F, Paradis L, Bégin P, Paradis J, Babin Y, Des Roches A. Risk of allergic reaction and sensitization to antibiotics in foods. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2014; 113(3):329-30.
  30. Macy E, Ngor E. Recommendations for the management of beta-lactam intolerance. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2014; 47(1):46-55.
  31. Gomes E R, Brockow K, Kuyucu S, Saretta F, Mori F, Blanca-Lopez N, et al. Terreehorst I on behalf of the ENDA/EAACI Drug Allergy Interest Group. Drug hypersensitivity in children: report from the pediatric task force of the EAACI Drug Allergy Interest Group. *Allergy*. 2016; 71: 149-161.
  32. Kowalski M L, Ansotegui I, Aberer W, Al-Ahmad M, Akdis M, Ballmer-Weber B K, et al. Risk and safety requirements for diagnostic and therapeutic procedures in allergology: World Allergy Organization Statement. *World Allergy Org J*. 2016; 9(33): 1-42.
  33. Mayorga C, Celik G, Rouzair P, Whitaker P, Bonadonna P, Cernadas J R, et al. Terreehorst I on behalf of In vitro tests for Drug Allergy Task Force of EAACI Drug Interest Group. In vitro tests for drug hypersensitivity reactions: an ENDA/EAACI Drug Allergy Interest Group position paper. *Allergy*. 2016; 71: 1103-34.
  34. Parisi C. Alergia a betalactámicos en pediatría, puesta al día y realidad en nuestro medio. *IntraMed J*[Internet]. 2016 [citado 10 May 2016];3(1):[aprox. 6 p]. Disponible en: <http://www.intramedjournal.net>
  35. Pichler W J, Hausmann O. Classification of Drug Hypersensitivity into Allergic, p-i, and Pseudo-Allergic Forms. Review. *Int Arch Allergy Immunol*. 2016; 171:166-79.
  36. Practice From Drug and Therapeutics Bulletin. Penicillin allergy—getting the label right. *BMJ*. 2017; 358: j3402
  37. Santos V M, Machado H S. Antibiotic Allergy: A Clinical Review. *J Allergy Ther*. 2017; 8: 248.
  38. Vyles D, Adams J, Chiu A. Test de alergia en niños con bajo riesgo de alergia a la penicilina. *Pediatrics*. 2017; 140(2): e20170471
  39. Zalewska-Janowska A, Spiewak R, Kowalski M L. Cutaneous Manifestation of Drug Allergy and Hypersensitivity. *Immunol Allergy Clin N Am*. 2017; 37: 165-81.
  40. Holdgate G A, Meek T D, Grimley R L. Mechanistic enzymology in drug discovery: a fresh perspective. *Nature Reviews Drug Discovery*. 2018; 17: 115-32.
  41. Mehta H H, Prater A G, Shamoo Y. Using experimental evolution to identify druggable targets that could inhibit the evolution of antimicrobial resistance. *J Antibiotics*. 2018; 71: 279-86.
  42. Rodríguez O, Olea R, Vite N E, Gonzales C A, Rojas R A, Laurrabaquio A M, Díaz J A. Sensibilización a los alérgenos de las penicilinas en pacientes que padecen enfermedades alérgicas. *VacciMonitor*. 2018;27(1):16-21.



GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA PARA EL TRATAMIENTO DE LA ALERGIA A ANTINFLAMATORIOS NO ESTEROIDEOS (AINE) Y ASPIRINA (ASA):

**REACCIÓN ADVERSA A AINES Y ASA (RA A AINES Y ASA)**

**DEFINICIÓN:**

Se denomina reacción adversa medicamentosa (RAM) a aquel efecto no deseado que sucede tras la administración de un fármaco a dosis terapéutica. En este caso los AINES y ASA.

**Puede ser:**

- **Predecible:** 80 % de los casos, es dosis dependiente y se explica por acciones farmacológicas conocidas del fármaco.

- **Impredecible:** es dosis independiente y explicado por una base inmunológica (reacciones de hipersensibilidad) o genética (reacciones de idiosincrasia)

Los AINES son un amplio grupo de medicamentos usados para combatir la fiebre, el dolor y la inflamación. Algunos también poseen actividad antiagregante plaquetaria. Existen varios subgrupos según su estructura química. Con frecuencia se los denomina por su acrónimo (AINE: AntiInflamatorios No Esteroides) para diferenciarlos de los glucocorticoides con actividad antiinflamatoria. Los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) son reconocidos entre los agentes terapéuticos más frecuentemente usados en todo el mundo.

#### CONSIDERACIONES:

- Se conocen sus propiedades desde hace más de 2000 años, cuando ya se usaban la corteza y las hojas de sauce (saucón en latín es *Salix alba*, del que proviene el nombre del ácido acetil salicílico) para tratar el dolor.
- Aunque la mayoría de los componentes de este grupo comparten las tres acciones que lo definen (analgésica, antitérmica y antiinflamatoria), su eficacia relativa para cada una de ellas puede ser diferente.
- No hay un mecanismo inmunológico comprobado para la mayor parte de las reacciones adversas a los antiinflamatorios no esteroideos y analgésicos.
- Los principales efectos terapéuticos y muchas de las reacciones adversas de los AINE pueden explicarse por su efecto inhibidor de la actividad de las ciclooxigenasas, enzimas que convierten el ácido araquidónico que se encuentra en las membranas celulares en endoperóxidos cíclicos inestables, los cuales se transforman en prostaglandinas (PG) y tromboxanos.
- Algunos de estos eicosanoides participan, en grado diverso, en los mecanismos patógenos de la inflamación, el dolor y la fiebre, por lo que la inhibición de su síntesis por los AINE sería responsable de su actividad terapéutica, aunque, dada su participación en determinados procesos fisiológicos, dicha inhibición sería también responsable de diversas reacciones

adversas características de estos fármacos.

- Existen dos isoformas de la ciclooxigenasa (COX-1 y COX-2), con localizaciones y funciones diferentes. COX-1 tiene características de enzima constitutiva, y su actividad tiene que ver con la participación de las PG y tromboxanos en el control de funciones fisiológicas. En cambio, la COX-2 tiene características de enzima inducible, en determinadas células, bajo circunstancias patológicas.
- La inmensa mayoría de los AINE actualmente disponibles inhiben de manera no selectiva la actividad enzimática de ambas isoformas o, en todo caso, en mayor medida la de la COX-1, aunque los mecanismos de la inhibición sean algo diferentes.
- La mayoría de los AINE posee el mismo mecanismo de acción, con la aparición frecuente de reacciones cruzadas entre ellos. Por lo tanto, todos deben evitarse en caso de que exista historia de reacción previa asociada a los AINE.
- El fármaco prototipo es el ácido acetilsalicílico (AAS), aunque en la actualidad se dispone de numerosos fármacos que, aunque pertenezcan a diferentes familias químicas, se agrupan bajo el término AINE.
- La prevalencia de las reacciones adversas a AINE en la población general varía de 0,1 % a 0,3 %.

#### ETIOPATOGENIA:

- No hay un mecanismo inmunológico comprobado para la mayor parte de las reacciones adversas a los antiinflamatorios no esteroideos y analgésicos.
- Se han descrito varias teorías como la teoría inmunológica, del complemento, la de defectos del tejido conectivo y la de la acetilación.
- La teoría de las prostaglandinas de Szczeklik y colaboradores que implica la biosíntesis del ácido araquidónico es la teoría más aceptada actual. Se cree que esta clase farmacológica inhibe la enzima ciclooxigenasa, responsable de una de las vías del metabolismo del ácido araquidónico. De esta forma, existe un aumento en la síntesis de leucotrienos, sustancia responsable de los síntomas más frecuentes de estas reacciones de

**hipersensibilidad no alérgica: urticaria, angiedema, broncospasmo y, en casos graves, choque.**

- La mayoría de los AINE posee el mismo mecanismo de acción, con la aparición frecuente de reacciones cruzadas entre ellos.
- Por lo tanto, todos deben evitarse en caso de que exista historia de reacción previa asociada a los AINE.

#### FACTORES DE RIESGO:

- **Sexo:** El sexo femenino parece ser el más afectado.
- **Historia previa de reacciones adversas a medicamentos:** Es el factor de riesgo más importante. Una historia previa de reacciones alérgicas a uno o más fármacos aumenta el riesgo de desarrollar otras alergias medicamentosas, incluso con fármacos no relacionados. El término "alergia a múltiples medicamentos" debe aplicarse a personas que han experimentado reacciones inmunológicas (de cualquier tipo de Gell y Coombs) bien documentadas frente a dos o más fármacos no relacionados químicamente, y parece relacionarse con un aumento de la capacidad de respuesta de sus células T frente a sustancias farmacéuticas.
- **Exposición recurrente a fármacos:** Tratamientos repetidos con los mismos fármacos favorecen la alergia fármacos (por ejemplo, los pacientes con fibrosis quística).
- **Forma de exposición:** La aplicación tópica cutánea es la forma que presenta mayor riesgo de sensibilización.
- **Edad:** Los niños presentan menor sensibilización a los medicamentos que los adultos. La edad avanzada presenta un mayor riesgo de reacciones, por las posibles enfermedades concomitantes.
- **La gestación.**
- **Condiciones clínicas del paciente y enfermedades concomitantes:**
  - **Atopia respiratoria:** Aumenta la gravedad de las reacciones, principalmente si el VEF1 es menor de 70 %.
  - **Enfermedad cardiovascular concomitante:** Aumenta el riesgo de eventos graves durante los procedimientos.
  - **El uso de medicamentos como:** Benzodiacepinas, opiáceos, clonidina,

**anestesia general, Beta-bloqueadores e inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA), puede perjudicar la respuesta terapéutica a la reanimación durante una reacción anafiláctica.**

- **Mastocitosis:** Es un factor de riesgo aislado para cualquier procedimiento.
- **En los pacientes con linfocitos anormales o atípicos se presentan con mayor frecuencia reacciones a aminopenicilinas (por ejemplo: infecciones por virus de Epstein Barr, por virus herpes, leucemias...).**
- **SIDA/VIH:** Aumenta en 100 % la posibilidad de reacciones secundarias a los medicamentos. La infección por el virus de la inmunodeficiencia humana crea un entorno inflamatorio que favorece la alergia medicamentosa.
- **Factores genéticos:** La velocidad del metabolismo del medicamento influye en la prevalencia de sensibilización (acetiladores lentos).

#### PRINCIPALES GRUPOS DE AINES:

- **ÁCIDOS SALICÍLICO:** Ácido acetilsalicílico
- **ENÓLICOS:**
  - **Pirazonas:** Metamizol
  - **Pirazolidindionas:** Fenilbutazona
  - **Oxicams:** Piroxicam y meloxicam
- **ACÉTICO:**
  - **Indolacético:** Indometacina
  - **Pirrolacético:** Ketorolaco
  - **Fenilacético:** Diclofenaco
  - **Piranoindolacético:** Etodolaco
  - **Propiónico:** Naproxeno
  - **Antranílico:** Ácido mefenámico
  - **Nicotínico:** Clonixina
- **NO ÁCIDOS:**
  - **Sulfoanilidas:** Nimesulida
  - **Alcanonas:** Nabumetona
  - **Paraaminofenoles:** Paracetamol

#### REACCIONES ADVERSAS:

**GASTROINTESTINALES (más frecuentes) 15-25 %**

- **Pirosis.**
- **Dispepsia.**
- **Gastritis, dolor gástrico.**
- **Diarrea o estreñimiento.**

- Erosiones.
- Úlcera gástrica o duodenal. (tratamientos crónicos) 40 %

## RENAL

- Retención de agua, sodio y potasio.
- Reducción de la función renal (En pacientes con afectación renal previa)
- Síndrome nefrótico.
- Nefritis intersticial aguda.
- Necrosis tubular aguda.
- Vasculitis.
- Hipoperfusión renal.

## HEMATOLÓGICAS (raras)

- Hemorragias.
- Agranulocitosis.
- Anemia aplásica.

## REACCIONES DE HIPERSENSIBILIDAD (1-2 %)

### (De carácter alérgico raras)

- Edema angioneurótico.
- Hipotensión y shock anafiláctico.

### (De carácter pseudoalérgicas)

- Rinitis alérgica.
- Erupciones maculopapulares.
- Urticaria generalizada.
- Asma bronquial.

## DIAGNÓSTICO:

### PRUEBAS CUTÁNEAS:

- Prick test.
- Pruebas de parche.

### PRUEBAS DE PROVOCACIÓN.

## TRATAMIENTO:

- Indicar qué medicación debe evitar.
- Es importante proporcionar una lista de antiinflamatorios que el paciente no debe consumir ante la posibilidad de reacción cruzada con el mismo que le produjo la reacción.
- Las alternativas de tratamiento: En estos casos es preferible utilizar como analgésicos y antiinflamatorios:
- Paracetamol. De forma genérica, el

paracetamol o algunos inhibidores selectivos de la COX2 suelen ser una buena alternativa por el bajo índice de reacciones adversas y la baja reactividad cruzada que presenta con el resto de AINE.

- Dextropropoxifeno.
- Benzidamina
- Metamizol magnésico
- Tramadol
- Derivados opiáceos. Seguro
- Corticoides. Los más seguros.

## SALICILATOS

### CONSIDERACIONES:

- Comparten como núcleo fundamental el ácido salicílico, 2-hidroxibenzoico.
- Los salicilatos utilizados en terapéutica son productos de síntesis, como formación de ésteres del ácido salicílico por sustitución sobre el grupo carboxilo o el hidroxilo, formación de sales del ácido salicílico y adición de otras moléculas o grupos aromáticos diversos.
- Estos son encontrados en vegetales y frutas.
- Los casos de salicilatos producen reacciones pseudoalérgicas/anafilactoides en algunas personas por la inhibición de la ciclooxigenasa (COX) y a través de cambios subsiguientes en la producción de prostaglandinas y leucotrienos.
- Las pruebas cutáneas no son de utilidad. Los pacientes sensibles al ácido acetilsalicílico toleran mejor los inhibidores débiles de la COX como el paracetamol y el salsalato aunque pueden haber reactividad cruzada en dosis altas.
- El prospecto del fabricante en los inhibidores de la COX2 incluye una advertencia sobre la sensibilización cruzada con ASA.
- El riesgo de reactividad cruzada entre ASA e inhibidores de la COX” es mucho menor en la actualidad.

Entre los utilizados en clínica destacan:

### EL ÁCIDO ACETILSALICÍLICO (ASA):

- Es un éster de ácido acético del que se han obtenido algunos derivados: el acetilsalicilato de lisina, una sal soluble desarrollada para permitir también su uso por vía parenteral, que tras su absorción libera el ácido acetilsalicílico. El

benorilato, éster de la ASA y paracetamol, y su derivado, el eterilato, que incorpora un grupo etanólico entre ambas moléculas.

#### DERIVADOS DEL ÁCIDO SALICÍLICO:

- Salicilato sódico; trisalicilato de colina y magnesio; salsalato o diposal (ácido salicilsalicílico).

#### CUADRO CLÍNICO:

- Cefaleas.
- Prurito nasal.
- Cambios en el color de la piel.
- Rash cutáneo.
- Prurito cutáneo.
- Enrojecimiento fascial.
- Asma bronquial.

#### ALERGIA A LA ASPIRINA (ASA)

#### CONSIDERACIONES:

- La incidencia de las reacciones adversas a la aspirina es entre 0.2 % al 3.5 % en la población.
- Se presenta con mayor frecuencia en los adultos asmáticos, entre un 10 % a un 30 %.
- Predominio en la mujer en proporción de 3:2.
- Los síntomas pueden aparecer inmediatamente o después de 2 horas de haber ingerido la misma.
- Existe una tríada, donde se asocia rinitis con poliposis, asma severa, y alergia a la ASA denominada triada de Santer y Bers.
- Hoy se reporta como EREA (enfermedad respiratoria exacerbada por aspirina) donde se valora la desensibilización por la mejoría clínica y la reducción del consumo de corticoides.
- Deben tenerse en cuenta los estudios que reportan la prevalencia de alergia a la aspirina en los pacientes con enfermedades cardiovasculares de hasta un 1.74 %, por lo que pudiera ser valorado en este grupo de pacientes la desensibilización.

#### MECANISMO DE ACCIÓN:

#### CATABOLISMO DEL ÁCIDO ARAQUIDÓNICO:

- Por medio de la vía de la ciclooxigenasa: se forma protociclina, prostaglandinas y

tromboxanos.

- Por medio de la vía de la lipoxigenasa: se forma ácido hidroxiperóxido y leucotrienos.
- La aspirina inhibe la vía de la ciclooxigenasa y activa la vía de la lipoxigenasa: mediante la acetilación covalente de un residuo de serina, en posición 530 en la COX-1 y en 516 en la COX-2, en el centro activo de la enzima. Como resultado, la COX-1 resulta permanentemente inactivada, mientras que la COX-2, acetilada, y aunque pierda también su actividad ciclooxigenásica, es capaz de sintetizar 15-HETE.
- Los leucotrienos que se forman entonces tienen una acción potente broncoconstrictora. (LTC<sub>4</sub>, LTD<sub>4</sub>, LTE<sub>4</sub>)

#### DIAGNÓSTICO:

- Anamnesis dirigida y exhaustiva.
- Prueba de activación del basófilo.
- Pruebas alérgicas cutáneas.
- Pruebas de provocación. Provocación oral, inhalación bronquial, nasal e intravenosa.

#### PRUEBAS DE PROVOCACION:

- Prueba de provocación de MATHOV. Provocación oral a dosis terapéutica simple o a doble ciego.

#### REQUISITOS:

- 1) Informe del médico de asistencia de la necesidad de requerir el fármaco.
- 2) Informar al paciente de los riesgos y beneficios de la prueba y obtener su consentimiento escrito.
- 3) Realizar la prueba en centro especializado, con personal y medios adecuados para tratar eventual reacción adversa y/o anafiláctica.
- 4) El médico especialista de alergia determinará, de acuerdo a la valoración de síntomas y necesidades del paciente, si la provocación es una alternativa útil.

#### CONSIDERACIONES:

- La prueba de provocación controlada nos proporciona la confirmación diagnóstica de una posible reacción de

**hipersensibilidad.**

- Las pruebas de provocación consisten en la administración controlada del fármaco, con el objetivo de diagnosticar una reacción de hipersensibilidad a la sustancia probada. Exponer al paciente al fármaco para el cual se sospecha que es alérgico.
- Su finalidad es identificar el agente responsable mediante su estudio a las 4-6 semanas de la reacción (periodo refractario).
- Son pruebas potencialmente peligrosas que pueden poner en riesgo la vida del paciente.
- Actualmente es el método diagnóstico más fiable y, en la mayoría de las reacciones adversas, el test de provocación ofrece la única vía definitiva para el diagnóstico.
- Las contraindicaciones relativas son el embarazo y enfermedades concomitantes, como infecciones agudas, asma descompensada, cardiopatía, nefropatía o hepatopatía.
- Están contraindicadas en casos de anafilaxia grave; sin embargo, el riesgo beneficio debe evaluarse individualmente, principalmente cuando la prueba cutánea o las pruebas *in vitro* no aclaren el diagnóstico. (No realizables) Está contraindicado también en síndrome de Stevens-Johnson (SJS) y necrólisis tóxica epidérmica (NET).
- Los resultados negativos no descartan la posibilidad de una futura reacción por el medicamento probado.
- Se realiza en dosis creciente simple ciego y siempre en hospital en UCI o de Emergencias (SIUM).
- También se emplea para confirmar la tolerancia a fármacos alternativos al de la reacción, sobre todo cuando se desea descartar reactividad cruzada.

#### **PROTOCOLO PARA EL TEST DE PROVOCACIÓN DIAGNÓSTICA A AINES Y ASA: (Investigación)**

Al paciente con intolerancia a AINE, deberíamos realizarle una prueba de provocación oral controlada con un antiinflamatorio inhibidor selectivo de la COX-2 que son los más seguros.

#### **PROTOCOLO PARA EL TEST DE PROVOCACIÓN ORAL DIAGNÓSTICO:**

- Se debe de realizar la prueba de provocación oral en los casos en los que la bronquial y nasal sea negativa, es decir, la negatividad de la provocación bronquial y nasal no descarta el diagnóstico de intolerancia a AINE.
- No puede realizarse en pacientes con obstrucción bronquial basal.



#### **TEST DE PROVOCACIÓN NASAL CON ASA-LISINA**

- Se basa en la instilación de ASA-lisina en el cornete inferior de ambas fosas nasales y la posterior monitorización de los síntomas nasales desencadenados (obstrucción nasal, rinorrea, prurito nasal y estornudos en salvas).
- Se monitoriza mediante la utilización de diferentes métodos como la rinomanometría anterior activa. (RNM), la valoración del pico flujo inspiratorio nasal (PFIN) y la rinomanometría acústica (RA).
- Este test es el que requiere menos tiempo para su realización, tiene menor riesgo y se puede realizar en los pacientes con obstrucción bronquial basal, y a los que no se debe de retirar su tratamiento antiasmático habitual.



#### **TEST DE INHALACIÓN BRONQUIAL CON ASA-LISINA:**

- Test descrito como más seguro y de menor duración que la provocación oral, pero que sigue sin poder realizarse en pacientes con obstrucción bronquial basal y en ocasiones se ha descrito la aparición de reacciones tardías.



## TRATAMIENTO ESPECÍFICO:

Terapia supresiva.

Terapia alternativa:

En estos casos es preferible utilizar como analgésicos y antiinflamatorios:

- Paracetamol. De forma genérica, el paracetamol o algunos inhibidores selectivos de la COX2 suelen ser una buena alternativa por el bajo índice de reacciones adversas y la baja reactividad cruzada que presenta con el resto de AINE.
- Dextropropoxifeno.
- Benzidamina
- Metamizol magnésico
- Tramadol
- Derivados opiáceos. Seguro
- Corticoides. Los más seguros.

Terapia Alternativa: con MNT. Homeopatía y Acupuntura.

## DESENSIBILIZACIÓN:

- Solamente en casos de EREA que lo requieran.
- Tratamiento oral a la aspirina con aspirina diaria.

## NOTIFICACIÓN DE ALERGIA A MEDICAMENTOS:

La notificación de alergia a ASA y AINE es importante para la prevención de nuevos episodios.

Las personas con alergia sospechada o confirmada deben tener su Tarjeta de Notificación establecida para los Servicios de Alergia así como estar documentado en sus registros médicos y en toda la correspondencia entre la atención primaria y secundaria.

## BIBLOGRAFÍA

1. Canto G. Reacciones de hipersensibilidad a nuevos fármacos. *Alergol Inmunol Clin.* 2000; 15(3): 139-44.

2. Fray J. Exposición inhalatoria bronquial con acetilsalicilato de lisina en pacientes con ASA-Triada. *Protocolo de desensibilización a la aspirina. Alergol Inmunol Clin.* 2000; 15(5): 344-46.
3. Szczcklik A, Sanak M. Molecular mechanisms in aspirin- inducec asthma. *ACI Int.* 2000; 12(4): 171-76.
4. Valero A L. Inhibidores de la cicloxigenasa (COX) como fármacos alternativos en intolerancia a antiinflamatorios no esteroideos. *Alergol Inmunol Clin.* 2000; 15(5): 341-43.
5. Wong J T, Nagy C S Krinzman S T, Maclean J A, Bloch K J. Rapid oral challenge-desensitization for patients with aspirin-related urticaria-angioedema. *J Allergy Clin Immunol.* 2000; 105(5): 997-01.
6. Pérez M L, Ortega A, Macías V. Guías de consulta "Manejo y Prevención de Variadas Enfermedades Alérgicas". 2da edición. Cienfuegos: Ed. Damují; 2003.
7. Sanz M L, García M C, Caballero M R, Diéguez I, Gamboa P M. Test de activación de basófilos en el diagnóstico de alergia a medicamentos. *An Sis Sanit Navar.* 2003; 26 (Supl. 2): 39-47.
8. Pérez-Pacaréu M L. Manual de Laboratorio en Alergología. Técnicas in vivo. Cienfuegos: Ed. Damují; 2004.
9. Cardona R, Ramírez R H, Reina Z, Escobar M F, Morales E. Alergia e intolerancia a antiinflamatorios no esteroideos: desensibilización exitosa en tres casos y revisión de la literatura. *Biomédica.* 2009; 29:181-90.
10. Ebo D G, Leysen J, Mayorga C, Rozieres A, Knol E F, Terreehorst I. The in vitro diagnosis of drug allergy: status and perspectives. *Allergy.* 2011; 66: 1275-86.
11. Abbas A K, Lichtman A H, Pillai S. Respuestas inmunitarias dependientes de la IgE y enfermedades alérgicas. En: *Inmunología celular y molecular 7ma ed.* Madrid: Elsevier; 2012. p. 425-44.
12. Abbas A K, Lichtman A H, Pillai S. Técnicas de laboratorio usadas con frecuencia en inmunología *Inmunología celular y molecular 7ma ed.* Madrid: Elsevier; 2012. p. 513-26.
13. Grau M, Marugat J. Funciones de riesgo en la prevención primaria de las enfermedades cardiovasculares. *Rev*

- Esp Cardiol. 2012; 61:404-16.
14. Lobera T. ¿Que es la alergia a los medicamentos? In: Zubeldía JM, Baeza M<sup>a</sup>L, Jaureguí I, Senen CJ. Libro de las Enfermedades Alérgicas. Bilbao. Fundación BB.AA.; 2012.p. 334-49.
  15. Quiralte J. Alergia a la aspirina y a otros antiinflamatorios. In: Zubeldía JM, Baeza MaL, Jaureguí I and Senen CJ. Libro de las Enfermedades Alérgicas. Bilbao. Fundación BB.AA.; 2012. p.197-303.
  16. Rainsford K D. Anti-inflammatory drugs in the 21st century. Subcell Biochem. 2012;42: 3-27.
  17. Tonantzin A, Honda S A, Alcántara N. Reacciones cutáneas a fármacos. Parte II. Manifestaciones de la enfermedad alérgica en los diferentes aparatos y sistemas. In: Méndez J I, Huerta J G, Bellanti J A, Ovilla R, Escobar A. Alergia. Enfermedad multisistémica. Fundamentos básicos y clínicos. Madrid: Panamericana; 2012. p. 251-7
  18. Tiemi A, Luna H L, Solé D. Reacciones adversas a fármacos. Parte III. Categorías principales de alergia. In: Méndez J I, Huerta J G, Bellanti J A, Ovilla R, Escobar A. Alergia. Enfermedad multisistémica. Fundamentos básicos y clínicos. Madrid: Panamericana; 2012. p. 271-9.
  19. Barbaud A, Collet E, Milpied B. A multicentre study to determine the value and safety of drug patch tests for the three main classes of severe cutaneous adverse drug reactions. Br J Dermatol. 2013; 168:555- 62.
  20. Giner M T. Alergia a medicamentos. Conceptos básicos y actitud a seguir por el pediatra. Protoc Diagn Ter Pediatr. 2013; 1: 1-24.
  21. Karakaya G, Celebioglu E, Kalyoncu A F. Non-steroidal anti-inflammatory drug hypersensitivity in adults and the factors associated with asthma. Respiratory Medicine. 2013; 107: 967-74.
  22. Pichler W U. Drug Hipersensitivity. In: Rich R R, Fleisher T A, Shearer W T, Schroeder (JR) H W, Frew A U, Weyand C M, editors. Clinical immunology: Principles and Practice. Washinton: Elsevier Saunders; 2013. p. 564-77.
  23. Scherer K, Brockow K, Aberer W, Gooi J H C, Demoly P, Romano A, Schnyder B, Whitaker P, Cernadas J S R, Bircher A J, for ENDA, the European Network on Drug Allergy and the EAACI Drug Allergy Interest Group. Desensitization in delayed drug hypersensitivity reactions - an EAACI position paper of the Drug Allergy Interest Group. Allergy. 2013; 68: 844-52.
  24. Celik G E, Pichler W J, Adkinson N F, JR. Drug Allergy. In: Adkinson N F, Bochner B S, Burks W, Busse W W, Holgate S T, Lemanske R F, et al. Middleton's. Allergy. Principles and practice. 8va edition. Philadelphia: Elsevier; 2014. p. 1274-91.
  25. Krijthe B P, Heeringa J, Hofman A, Franco O H, Stricker B H. "Non-steroidal anti-inflammatory drugs and the risk of atrial fibrillation: a population-based follow-up study". BMJ Open. 2014; 4: e004059.
  26. Torres M J, Barrionuevo E , Kowalski M, Blanca M. Hypersensitivity Reactions to Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs. Immunol Allergy Clin N Am. 2014; 34: 507-24.
  27. Pellegrini J, Ortega C. Asma. Cómo actuar. Alergia - Intolerancia a AINEs. Adolescere. 2015; III( 2): 127-133.
  28. Ta SR. Estado del arte: Tratamiento médico para la enfermedad respiratoria exacerbada por aspirina (EREA). Am J Rhinol Allergy. 2015; 29(1): 41-3.
  29. Alves C, Romeira A M, Abreub C, Carreiro-Martinsa P, Gomes E, Pinto P L. Non-steroidal anti-inflammatory drug hypersensitivity in children. Allergol Immunopathol (Madr). 2016; 764: 1-8.
  30. Basil M C, Levy B D. Specialized pro-resolving mediators: endogenous regulators of infection and inflammation. Reviews. Nat Rev Immunol. 2016;16:51-67.
  31. Blumentha K G, Lai K H, Wickner P G, Goss F R, Seger D L , Slight S P, et al. Reported Incidence of Hypersensitivity Reactions to Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs in the Electronic Health Record. J Allergy Clin Immunol. 2016;(1): AB196.
  32. Buhl T, Meynberg H C, Kaune K M, Hunecke P H, Schon M P, Fuchs T. Long-term follow-up of patients with hypersensitivity to nonsteroidal anti-inflammatory drugs reveals shortcomings in compliance and care. Letters to the editor. J Allergy Clin Immunol. 2016; 127(1): 284-84.

33. Calvo K, Giner-Muñoz M T, Martínez L, Rojas M, Lozano J, Machinena A, Plaza A M. Reacciones de hipersensibilidad a antiinflamatorios no esteroideos y su tolerancia a fármacos alternativos. *An Pediatr Barc.* 2016; 84(3): 148-153.
34. Cornejo J A, Lee M, Blanca N, Liou L B, Chen C H, Doña I, et al. Non-Steroidal Antiinflammatory Drugs (NSAIDs)-Induced Acute Urticaria: A Genome-Wide Association Study In The Spanish Population. *J Allergy Clin Immunol.* 2016; 133(2): 913.
35. Corzo J L, Zambonino M A, Muñoz C, Mayorga C, Requena G, Urda A, et al. Tolerance To COX-2 Inhibitors In Children With Multiple Hypersensitivity To Non- Steroidal Anti-Inflammatory Drugs. *J Allergy Clin Immunol.* 2016; 133(2): 914.
36. Hagan J B, Laidlaw T M, Divekar R D, O'Brien E, Kita H, Volcheck G W, et al. The Diagnostic Testing Accuracy of Urinary Leukotriene E4 in Determining Aspirin Intolerance in Asthma: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Allergy Clin Immunol.* 2016;(6):AB390.
37. Kowalski M L, Ansotegui I, Aberer W, Al-Ahmad M, Akdis M, Ballmer-Weber B K, et al. Risk and safety requirements for diagnostic and therapeutic procedures in allergology: World Allergy Organization Statement. *World Allergy Org J.* 2016; 9(33): 01-42.
38. Kuprys-Lipinska I R, Majak P, Molinska J, Jonakowski M. Comparison of Omalizumab Therapy Effectiveness in Patients with Hypersensitivity to Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs (NSAID) and Patients Who Tolerate NSAID (non-NSAID) - Polish Real Life Experience. *J Allergy Clin Immunol.* 2016;(6): AB390.
39. Patel B, Karls J, Tompkins S, Nyland D, Clough J A, Ludwig J, et al. Aspirin Allergy In a High Risk VA Population and Potential Benefit From Aspirin Desensitization. *J Allergy Clin Immunol.* 2016; 133(2): 915.
40. Pérez N, Bogas G, Cornejo J A, Andreu I, Doña I, Pérez D, Blanca N. Multiple nonsteroidal anti-inflammatory drug hypersensitivity without hypersensitivity to aspirin. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2016; 4(3): 524-26.
41. Pichler W J, Hausmann O. Classification of Drug Hypersensitivity into Allergic, p-i, and Pseudo-Allergic Forms. *Review. Int Arch Allergy Immunol.* 2016; 171:166-79.
42. Vyles D, Adams J, Chiu A. Test de alergia en niños con bajo riesgo de alergia a la penicilina. *Pediatrics.* 2017; 140(2): e20170471
43. Zalewska-Janowska A, Spiewak R, Kowalski M L. Cutaneous Manifestation of Drug Allergy and Hypersensitivity. *Immunol Allergy Clin N Am.* 2017; 37: 165-81.
44. Holdgate G A, Meek T D, Grimley R L. Mechanistic enzymology in drug discovery: a fresh perspective. *Nature Reviews Drug Discovery.* 2018; 17: 115-32.



#### GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA PARA EL TRATAMIENTO DE LAS REACCIONES ADVERSA A MEDIOS DE CONTRASTES IODADOS

#### REACCIONES ADVERSAS A MEDIOS DE CONTRASTES IODADOS (RA A MCI)

##### DEFINICIÓN:

Se denomina reacción adversa medicamentosa (RAM) a aquel efecto no deseado que sucede tras la administración de un fármaco a dosis terapéutica. En este caso a medios de contraste iodados (MCI). Puede ser:

- Predecible: 80 % de los casos, es dosis dependiente y se explica por acciones farmacológicas conocidas del fármaco.
- Impredecible: es dosis independiente y explicado por una base inmunológica (reacciones de hipersensibilidad) o genética (reacciones de idiosincrasia).

##### LOS MEDIOS DE CONTRASTE YODADO (MCI):

- Son compuestos de bajo peso molecular triyodados, componentes del ácido benzoico, los que por su alta osmolaridad y quimiotoxicidad pueden ser responsables de reacciones en la que los efectos vasculares periféricos, efectos

**miocárdicos y neurotoxicidad condicionan el cuadro clínico.**

#### **CONSIDERACIONES:**

- Las reacciones adversas a MCI no deben considerarse de origen alérgico, ya que no se ha demostrado hasta ahora que su desencadenante sea la reacción antígeno anticuerpo que las caracteriza.
- En la actualidad la 3<sup>era</sup> generación de MCI posee las mismas concentraciones pero se encuentran en estado no iónico y baja osmolaridad lo que ha permitido una disminución de las reacciones adversas a medicamentos. (RAM)
- Las organizaciones profesionales han recomendado una variedad de regímenes de pretratamientos con metilprednisolona, combinada o no con un antihistamínico, o prednisolona oral o metilprednisolona, o, hidrocortisona intravenosa y difenhidramina intramuscular.
- Las guías publicadas en el mundo están basadas en datos de observación. En Cuba se tiene una gran experiencia con el uso de medios de contraste yodados y la eficacia de la premedicación.

#### **EPIDEMIOLOGÍA:**

- Aproximadamente 60 millones de dosis de medios de contraste yodados son usados en todo el mundo. Estas sustancias pueden provocar prurito, urticaria, angioedema y broncoespasmo, hipotensión arterial y shock, a los pocos minutos de haberse administrado.
- A pesar de que el uso cada vez más difundido de sustancias de contraste yodadas se ha acompañado por un descenso de la incidencia de reacciones anafilácticas de diferente grado, todavía se siguen utilizando fármacos para la profilaxis de esas reacciones (premedicación).
- Se plantea una frecuencia que oscila entre el 5 % al 11 %.
- Con la aparición de los MCI no iónicos de baja osmolaridad disminuyó la incidencia de las reacciones registradas.

#### **ESTRUCTURA QUÍMICA DE LOS MCI:**

- Son anillos bencénicos, pudiéndose encontrar formas con tres átomos de yodo; formas monoméricas y diméricas, triyodados y hexayodados, que pueden

**originar, a su vez, dos grupos según se disocian o no en solución: iónicos o no iónicos.**

- Según su estructura molecular se les puede clasificar en monoméricos (con un núcleo benzoico) y en diméricos (con dos núcleos), ya sean iónicos o no iónicos. Según su "tendencia iónica", estos fármacos se dividen en iónicos y no iónicos. Esta cualidad representa la capacidad de disociarse en iones cuando se disuelven en agua (radical carboxilo) o no disolverse (radical hidroxilo). Se denominan de alta osmolaridad, esto es, siempre mayor que la del plasma (290 mOsm/kg H<sub>2</sub>O), incluso hasta alrededor de 2.400 mOsm/l, y de baja osmolaridad.
- La partícula yodada es la que tiene la capacidad de originar el contraste radiológico frente a los rayos X.
- De esta manera, se pueden distinguir 4 grupos:

- . Monómeros iónicos (MI). Esta primera generación de MCI son sales cargadas negativamente (aniones) con un anillo de benceno triyodado apareado con un catión que bien puede ser sodio o meglumina. Son los MCI con mas osmolaridad conocida, siempre superiores a 1.400 mOsm/kgH<sub>2</sub>O.

- . Dímeros iónicos (DI). El ioxaglato es un ejemplo de DI. Es un MCI de baja osmolaridad (600 mosm/kgH<sub>2</sub>O).

- . Monómeros no iónicos (MNI). Estos son compuestos triyodados con varios compuestos hidroxilo (hidrofílicos). Se los conoce como agentes de "segunda generación" y tienen baja osmolaridad (500 a 850 mOsm/kg H<sub>2</sub>O). Dentro de este grupo están el iohexol, iopamidol, ioxilan, ioversol.

- . Dímeros no iónicos (DNI). Tienen dos anillos de benceno, cada uno de ellos triyodado. Es isoosmolal. El iodixanol es el ejemplo. Probablemente tenga menos efectos adversos que el resto.

#### **CLASIFICACIÓN DE LOS CONTRASTES IODADOS:**

**1a Generación: Muy hiperosmolar**

- **Monómeros iónicos.**

## **2a Generación: Menos hiperosmolar**

- **Dímeros iónicos**
- **Monómeros no iónicos**

## **3a Generación: No hiperosmolar**

- **Dímeros no iónicos**

## **CLASIFICACIÓN SEGÚN SU USO:**

### **PARA RADIOLOGÍA (YODADOS):**

#### **ALTA OSMOLARIDAD:**

- **Ácido diatrizoico**
- **Ioxitalamato**

#### **BAJA OSMOLARIDAD:**

- **Iohexol**
- **Iopamidol**
- **Iopromida Ioversol**
- **Ioxagalato (iónico)**
- **Iomeprol**
- **Iobitridol**
- **Isoosmolares**
- **Iodixanol**
- **Iotrolan**

### **PARA RESONANCIA MAGNÉTICA:**

#### **MEDIO DE CONTRASTE PARAMAGNÉTICOS:**

- **Ácido gadopentético**
- **Ácido gadotérico**
- **Gadodiamida**
- **Gadoteridol**
- **Mangafodipir**
- **Ácido gadobénico**
- **Gadobutrol**
- **Ácido gadoxético**
- **Gadofosveset**

#### **SUPERPARAMAGNÉTICOS:**

- **Nanopartículas de óxido de hierro**

#### **OTROS:**

- **Microesferas de fosfolípidos**
- **Hexafluoruro de azufre**

### **FISIOPATOLOGÍA:**

- **El mecanismo de la anafilaxia por estos**

productos se desconoce, aunque la liberación de histamina y la excitación de los mastocitos está relacionada con las reacciones graves mientras que en algunos casos se sospecha que interviene el mecanismo relacionado con la IgE.

- **Otros casos pueden obedecer a un mecanismo de idiosincrasia, posiblemente por factores congénitos del paciente y otros factores predisponentes, o a un mecanismo de toxicidad que depende de las propiedades químicas del MCI, la dosis, vías de administración y excipientes del preparado.**

### **SE INVOLUCRAN MECANISMOS COMO:**

- **Liberación de histamina: No existe correlación entre las reacciones adversas observadas y el nivel de la histaminemia.**
- **Activación del complemento por la vía alternativa: Puede ser otro mecanismo patogénico involucrado; no se conoce muy bien y se piensa que no se produce por ninguna de las dos vías clásicas. Se observan disminuciones transitorias breves (CH50, C3, C4, C1q) a los 90 segundos de la inyección del MCI que se normalizan a los 30 minutos. Algunos autores suponen que los pacientes con reactividad poseen un sistema de complemento inestable, así como un C1 INH inadecuado.**
- **Alteraciones de la hiperosmolaridad: Es el factor responsable de la expansión súbita del volumen intravascular cuando los MCI se inyectan por vía intravenosa. El agua pasa del espacio intracelular al espacio extracelular, lo que produce la retracción citoplasmática responsable del daño a eritrocitos y plaquetas, y del endotelio vascular, con liberación de sustancias vasoactivas, alteraciones hemodinámicas como disminución de la resistencia periférica, hipotensión y aumento del gasto cardíaco. La lesión del endotelio vascular produce apertura de las uniones estrechas de las células endoteliales, lo que inicia la activación de la cascada de coagulación a través del factor XII de Hageman, con espasmo del músculo liso, edema intersticial y permeabilidad de las membranas. Cambios en la barrera hematoencefálica.**
- **Activación del sistema de la coagulación y de las cininas.**
- **Reacciones mediadas por IgE: No hay una**

base firme que la sustente, aunque algunos trabajos intentaron demostrar la presencia de IgE. El yodo es un hapteno, la primera exposición produce síntomas sin un período previo de sensibilización.

- Reacciones de hipersensibilidad retardada.
- Estimulación vagal. La inyección de MCI puede desencadenar respuestas vasovagales a través del centro vasomotor o del seno carotídeo, con cuadros de hipotensión y bradicardia, salivación, sudoración e incontinencia de esfínteres. Los MCI inhibirían la acción de la acetilcolinesterasa sérica, potenciando la acción de la acetilcolina.
- Inhibición enzimática. Inactivación de la enzima convertidora de angiotensina (ECA), esta enzima es la encargada de limitar los efectos sistémicos de la bradiquinina y de otras enzimas.
- Participación del sistema nervioso central (SNC): La permeabilidad de la barrera hematoencefálica a los MCI produce la estimulación de la función límbica del cerebro y desde allí, al principal centro integrador subcortical que es el hipotálamo y luego a los ganglios medulares. De esta manera se originan las manifestaciones clínicas por un mecanismo de activación nerviosa en cadena con diversas expresiones posibles como shock, broncoespasmo, bradicardia, náuseas, vómitos, paro respiratorio, fibrilación auricular, paro cardíaco, urticarias y edema pulmonar. Además, los medios de contraste convencionales de alta osmolaridad lipofílicos aumentan con neurotoxicidad por su solubilidad en lípidos.
- Importancia de la vía: En 1 a 3 % de los casos se producen reacciones adversas pseudoalérgicas o anafilactoidales cuando el MCI se inyecta por vía intravenosa.

#### FACTORES PREDISPONENTES:

- Edad.
- Antecedentes atópicos familiares y personales.
- Alergia a MCI precedente:

-Reacciones alérgicas menores: Prurito, urticaria limitada, rinitis, náuseas, cefalea, calor, vómitos, enrojecimiento facial.

-Reacciones alérgicas mayores: Urticaria generalizada, edema angioneurótico, asma,

edema pulmonar, edema laríngeo, disrritmia cardíaca, convulsiones, shock, paro cardiorrespiratorio.

- Reacción a medicamentos precedente.
- Estados metabólicos anormales.
- Enfermedad de base. (MM, feocromocitoma, deshidratación, sicklemlia)
- Estado del lecho vascular. (Cardiopatías)
- La vía de administración.
- La asociación con otro fármaco.
- La velocidad de administración.

#### FACTORES DE RIESGO:

- Historia previa de reacción adversa al medio de contraste.
- Asma o hiperreactividad bronquial.
- Drogas.
- Historia de atopía.
- Género.
- Edad.
- Dosis.
- Vía de administración.
- Tratamiento concomitante con IL-2.

#### DETERMINACIÓN DE LOS FACTORES DE RIESGO:

- RIEGO DE POBLACIÓN GENERAL: Pacientes sin antecedentes ni patología asociada, menor de 1 año y mayor de 60.
- RIESGO AUMENTADO: Mayor de 60 y menor de 1 año, y/o reacciones menores y/o asma y/o alergia.
- RIESGO SEVERO: Mayor de 60 y/o reacciones mayores y/o patologías asociadas
- CONTRAINDICACIONES: Las anteriores, más patologías descompensadas, insuficiencia renal y falla cardíaca severa.

#### EFFECTOS ADVERSOS DE LOS MEDIOS DE CONTRASTE IODADO:

- Los efectos adversos de los MCI son más frecuentes y de perfil diferente que los CBG. A

diferencia de los medios de contraste yodados (MCI), la osmolaridad de los compuestos de gadolinio no juega un rol importante en el desarrollo de reacciones adversas debido a que con las dosis utilizadas habitualmente la carga osmolar que se administra al paciente es muy baja. Sin embargo, en dosis isosmolares la

**nefrototoxicidad es aun mayor que con los MCI.**

- Los MCI tienen distintos mecanismos y severidad variable.
- La mayoría de las reacciones adversas, comienzan después de 1 a 3 minutos de la administración del MCI.
- Pueden ser: Locales y generales.
- Dependen: Del tipo de MCI, tipo de procedimiento y patología para la cual se emplean.
- Fundamentalmente dependen de la alta osmolaridad y el estado iónico.

#### **TÓXICAS:**

**En relación con volumen administrado y con la osmolaridad del MCI.**

- Reacción vasovagal.
- Inestabilidad hemodinámica.
- Acidosis láctica.
- Insuficiencia renal.
- Activación del sistema de complemento del sistema de la coagulación, sistema de kininas y fibrinolítico.
- Agregación celular (plaquetas y hematíes).
- Liberación de histamina y otros mediadores inflamatorios.
- Inhibición de la acetilcolinesterasa.
- Injuria renal aguda mediada por MCI.

#### **REACCIONES POR HIPERSENSIBILIDAD:**

- Inmediatas (agudas): dentro de los 60 minutos.
- Tardías (alejadas): cuando ocurren luego de la primera hora hasta los 30 días. No suelen comprometer la vida del paciente.

#### **REACCIONES INMEDIATAS:**

Son aquellas que ocurren durante la administración del contraste o en la primera hora luego de la inyección del mismo.

**LEVES:** Habitualmente cutáneas o mucocutáneas como:

- Urticaria.
- Edema periorbitario y/o angioedema.

**MODERADAS:** Corresponden a leve reacción sistémica con compromiso respiratorio,

**cardiovascular y/o gastrointestinal.**

- Disnea.
- Estridor laríngeo.
- Sibilancias.
- Náuseas.
- Vómitos.
- Mareos.
- Taquicardia.
- Opresión torácica o sensación de opresión laríngea.
- Dolor abdominal.

#### **SEVERAS:**

- Hipoxia.
- Hipotensión.
- Compromiso neurológico.
- Cianosis.
- Confusión.
- Colapso.
- Pérdida de conciencia.

**MORTALES:** Observadas con una frecuencia de 1/10.000 a 1/75.000 pacientes.

- Shock refractario.
- Paro cardíaco y/o respiratorio.
- Muerte súbita.

El 96 % de las reacciones severas y mortales ocurren en los primeros 20 minutos siguientes a la inyección de contraste.

#### **REACCIONES TARDÍAS:**

Se consideran dentro de este grupo a aquellas reacciones ocurridas luego de la primera hora del procedimiento. Han sido reportadas en un 0,5 al 2 % de los receptores de medios de contraste. La mayoría ocurre entre las 3 horas y los 2 días posteriores a la administración de la sustancia de contraste y suelen resolverse entre 1 y 7 días aproximadamente. Si bien la patogenia de estas reacciones no está completamente aclarada, se ha propuesto un mecanismo inmunológico mediado por células T con la generación de clones específicos de células T reactivas a los MCI.

Las reacciones son habitualmente leves o moderadas:

- Exantemas eritematopapulares.
- Urticaria/angioedema.

**LABORATORIO:**

- Aún no está claro cuál es la capacidad predictiva positiva y negativa de las pruebas cutáneas por lo que las pruebas cutáneas y mucosas con estos medios de contraste se consideran de nula utilidad y la prueba de provocación no es predictiva e implica un alto riesgo.
- A la fecha, no es una recomendación la utilidad de estos test.
- Son necesarios más estudios prospectivos para aclarar su papel en el diagnóstico.

**DIAGNÓSTICO:**

- En diversas revisiones sistemáticas publicadas hasta la fecha, las recomendaciones a seguir frente a la administración de medios de contraste se basan más en guías y consensos que en medicina basada en la evidencia.
- Consensos internacionales y nacionales afirman que no existen métodos de diagnóstico o predicción que sirvan como prevención de estas reacciones adversas ocasionadas por MCI.
- En la actualidad, para prevenir estas reacciones adversas, se están empleando diversas estrategias que incluyen premedicación o la utilización de medios de contraste no iónicos de baja osmolaridad que presentan mayor tolerabilidad, son más eficaces y más seguros.
- La anamnesis dirigida y exhaustiva es de vital importancia.

**TRATAMIENTO:**

(CBMC): Existencia en Cuadro Básico de Medicamentos en Cuba.

**RECOMENDACIONES:**

- Realizar un estudio con MCI cuando sea considerado.
- Explicar al paciente los riesgos, beneficios, alternativas, elección de MCI, y medidas preventivas así como también posibilidad de resolver la potencial de urgencia.
- Seleccionar a la población en riesgo estadístico mayor de sufrir una RA y utilizar en ellos los contrastes de baja osmolaridad no iónicos más el régimen de pretratamiento para reducir los riesgos.
- Realizar el estudio en un establecimiento

con personal entrenado y equipado para tratar de resolver las urgencias potenciales.

- Seleccionar un medio de contraste iodado no iónico de baja osmolaridad en los pacientes de alto riesgo.
- La prevención farmacológica como protocolo estandarizado.

**ESQUEMAS DE PREMEDICACIÓN ESTABLECIDOS:**

1. Si el paciente no tiene antecedentes de: Reacción adversa a medicamento (RAM), antecedentes atópicos familiares (AAF), antecedentes atópicos personales (AAP) ni antecedente de reacción al yodo (Solo sospechas):

**UNA HORA ANTES DE LA PRUEBA:**

- Prednisolona 20 mg: 1 tableta vía oral. (CBMC)
- Difenhidramina 20 mg 1 ampula vía IM. (CBMC)

2. Si el paciente tiene antecedentes de: Reacción adversa a medicamento (RAM), antecedentes atópicos familiares (AAF), antecedentes atópicos personales (AAP) y refiere antecedente de reacción LEVE al yodo:

**TRES DÍAS ANTES, DURANTE Y TRES DÍAS DESPUÉS DE LA PRUEBA:**

- Prednisolona 20 mg 1 tableta vía oral a la 7.00 a.m. (CBMC)
- Difenhidramina 25 mg: 1 tableta vía oral c/6 horas. (CBMC)

**UNA HORA ANTES DE LA PRUEBA:**

- Canalizar vena.
- Hidrocortizona 100 mg 1 bulbo EV. (CBMC)
- Difenhidramina 20 mg: 1 ampula vía IM. (CBMC)
- Presencia de personal entrenado y calificado del SIUM.

3. Si el paciente tiene antecedentes de: Reacción adversa a medicamento (RAM), antecedentes atópicos familiares (AAF), antecedentes atópicos personales (AAP) y refiere antecedente de reacción MODERADA O SEVERA al yodo:

- Se contraindica la realización de esta prueba.
- Se sugiere uso de medios diagnósticos alternativos.

#### EN NIÑOS:

- Con consentimiento informado de la madre o tutor.
- Valoración multidisciplinaria del riesgo-beneficio.
- Valorar esquemas similares ajustando la dosis según kg/día.

#### EN SITUACIONES DE EMERGENCIA:

- Hidrocortisona 100-250 mg vía endovenosa (EV) una hora antes del MCI y cada 4 horas hasta completar el estudio. (CBMC)
- Difenhidramina 20 mg 1 ampula vía IM antes del MCI. (CBMC)

#### TRATAMIENTO DE REACCIONES ADVERSAS POR HIPERSENSIBILIDAD:

- Es absolutamente necesario que todo estudio y/o procedimiento que requiera material de contraste sea realizado en un sitio que cuente con la infraestructura y el personal capacitado para tratar un shock anafiláctico.
- Es necesario mantener siempre una vía endovenosa hasta que finalice el procedimiento.
- Se debe contar con personal médico capacitado para intubar a aquel paciente que presente obstrucción de la vía aérea y así lo requiera.
- También personal de enfermería capacitado para tratar este tipo de urgencias.
- La administración precoz de adrenalina por vía intramuscular o intravenosa sigue siendo la medicación de primera línea en el tratamiento de la anafilaxia.
- Ver GBP de anafilaxia.

#### PROTOCOLOS DE PREMEDICACIÓN A MCI:

##### PROTOCOLO 1:

##### CON CONSENTIMIENTO INFORMADO

SI EL PACIENTE NO TIENE, RAM, AAF, AAP, NI REACCIÓN AL IODO:

(Solo sospechas)

#### SE EXPONE:

- No existe en el momento actual ninguna prueba inmunológica que permita predecir un accidente por contraste yodado.
- El interrogatorio del paciente no expone ningún elemento que haga sospechar en la probabilidad de un accidente y este está en el rango en que se presenta en la práctica diaria.
- Por todo lo cual la investigación no está contraindicada siempre que se tomen las precauciones establecidas en estos casos.

#### ESQUEMA DE PREMEDICACIÓN:

(1 hora antes de la prueba)

- Prednisolona 20 mg: 1 tableta vía oral. (CBMC)
- Difenhidramina 20 mg 1 ampula vía IM. (CBMC)

#### PROTOCOLO 2:

##### CON CONSENTIMIENTO INFORMADO

SI EL PACIENTE HA TENIDO RAM, TIENE AAF, AAP o HA PRESENTADO REACCION LEVE AL IODO:

#### SE EXPONE:

- No existe en el momento actual ninguna prueba inmunológica que permita predecir un accidente por contraste iodado.
- El interrogatorio del paciente expone elementos que pudieran hacer sospechar en la probabilidad de un accidente.
- Por todo lo cual dado que la intervención debe realizarse desde el orden médico; se deben tomar la precauciones estrictas ante, durante y después de la prueba.

#### ESQUEMA DE PREMEDICACIÓN:

(Tres días antes, durante y tres días después de la prueba)

- Prednisolona 20 mg 1 tableta vía oral a la 7.00 a.m. (CBMC)
- Difenhidramina 25 mg: 1 tableta vía oral c/6 horas. (CBMC)

(El día de la prueba: 1 hora antes de la prueba.)

- Hidrocortizona 100 mg 1 bulbo vía EV. (CBMC)
- Difenhidramina 20 mg: 1 ampula vía IM. (CBMC)
- Presencia de personal entrenado y calificado del SIUM.

### PROTOCOLO 3:

**SI EL PACIENTE TIENE FACTORES PREDISONENTES, FACTORES DE RIESGO, MAS PATOLOGÍAS DE BASE Y PRESENTADO REACCIÓN ADVERSA MODERADA A SEVERA AL IODO:**

#### (Pacientes de alto riesgo)

- No existe en el momento actual ninguna prueba inmunológica que permita predecir un accidente por contraste yodado.
- El interrogatorio del paciente expone elementos que pudieran hacer sospechar en la probabilidad ALTA de un accidente.
- Por todo lo cual SE CONTRAINDICA LA REALIZACIÓN DE ESTA PRUEBA.
- Se sugiere uso de medios diagnósticos alternativos.



### BIBLIOGRAFÍA

1. White V, Alfonso L A. Pre-medicación preventiva de las reacciones adversas a los contrastes yodados (estudio comparativo). Rev Alergia Méx. 1995; 42 (3): 45-8.
2. Executive summary of disease management of drug hypersensitivity: a practice parameter. Joint Task Force on Practice Parameters, the American Academy of Allergy, Asthma and Immunology, the American Academy of Allergy, Asthma and Immunology, and the Joint Council of Allergy, Asthma and Immunology. Ann Allergy Asthma Immunol. 1999; 83: 665-700.
3. Reacciones adversas a medios de contrastes radiológicos: criterios y conductas. Rev Argentina Alerg Inmunol Clín [serie en Internet]. 2001 [citado 10 Mar 2009]; 32(3): [aprox. 5 p.]. Disponible en: <http://www.sap.org.ar/staticfiles/archivos/2004/arch04/Fischer%20>
4. Pérez-Pacaréu M L, Ortega , Macías V. Guías de consulta “Manejo y Prevención de Variadas Enfermedades Alérgicas”. 2da edición. Cienfuegos: Ed. Damují; 2003.
5. Comité de Alergia de la Sociedad Argentina de Pediatría. Reacciones adversas producidas por medios de contrastes radiológicos yodados. Arch Argent Pediatr [serie en Internet]. 2004 [citado 10 Mar 2009]; 102(1):[aprox. 9 p.]. Disponible en: <http://www.sap.org.ar/staticfiles/archivos/2004/arch04/Fischer%20>
6. Pérez-Pacaréu M L. Manual de Laboratorio en Alergología. Técnicas in vivo. . Cienfuegos: Ed. Damují; 2004.
7. Ocampo C M. Reacciones adversas por medios de contraste yodados [monografía en Internet]. La Habana: ECIMED; 2006 [citado 3 Mar 2009]. Disponible en: <http://www.alergovirtual.org.ar/ponencias/04/04.htm>
8. Tramer M R, Von Elm E, Loubeyre P, Hause C. Reacciones anafilácticas por medios de contraste yodados. BMJ. 2006; 333: 675-8.
9. Ebo D G, Leysen J, Mayorga C, Rozieres A, Knol E F, Terreehorst I. The in vitro diagnosis of drug allergy: status and perspectives. Allergy. 2011; 66: 1275-86.
10. Cabañes N. Recomendaciones y soluciones para el paciente alérgico a medicamentos. In: Zubeldía JM, Baeza M<sup>a</sup>L, Jaureguí I, Senen CJ. Libro de las Enfermedades Alérgicas. Bilbao. Fundación BB.AA. 2012.p. 350-9.
11. Tornera P. Alergia a otros medicamentos. In: Zubeldía JM, Baeza M<sup>a</sup>L, Jaureguí I and Senen CJ. Libro de las Enfermedades Alérgicas. Bilbao. Fundación BB.AA. 2012. p. 348-89..
12. Ramón G D, De Gennaro M, eds. Consenso. Utilización de Medios de Contraste. Radiológicos Vasculares. Diciembre 2008-2012. Arch Alergia e Inmunol Clín. 2012; 43: 3.

13. Tiemi A, Luna H L , Solé D. Reacciones Adversas a Fármacos. Parte III. Categorías principales de alergia. In: Méndez J I, Huerta J G, Bellanti J A, Ovilla R, Escobar A. Alergia. Enfermedad multisistémica. Fundamentos básicos y clínicos. Madrid: Panamericana; 2012. p. 271-9.
14. Giner M T. Alergia a medicamentos. Conceptos básicos y actitud a seguir por el pediatra. Protoc Diagn Ter Pediatr. 2013; 1: 1-24.
15. Pichler WU. Drug Hypersensitivity. In: Rich R R, Fleisher T A, Shearer W T, Schroeder (JR) H W, Frew A U, Weyand C M, editors. Clinical immunology: Principles and Practice. Washington: Elsevier Saunders; 2013. p. 564-77.
16. Scherer K, Brockow K, Aberer W, Gooi JHC, Demoly P, Romano A, et al. ENDA, the European Network on Drug Allergy and the EAACI Drug Allergy Interest Group. Desensitization in delayed drug hypersensitivity reactions - an EAACI position paper of the Drug Allergy Interest Group. Allergy. 2013; 68: 844-52.
17. Celik G E, Pichler W J, Adkinson N F, Jr. Drug Allergy. In: Adkinson N F Jr, Bochner B F, Burks AW, Busse W W, Holgate S T, Lemanske R F, O'Hehir R E. eds. In: Middleton's: Allergy: Principles and Practice. 8ed. ed. Philadelphia, PA: Elsevier Mosby; 2014.p. 345-9.
18. Kowalski M L, Ansotegui I, Aberer W, Al-Ahmad M, Akdis M, Ballmer-Weber B K et al. Risk and safety requirements for diagnostic and therapeutic procedures in allergology: World Allergy Organization Statement. World Allergy Org J 2016; 9(33): 01-42.
19. Pelegrí L, Kohan AA, Vercher J L. Optimización de los protocolos y del uso de contrastes en tomografía computarizada de los equipos de tomografía por emisión de positrones. Radiología[Internet]. 2016[citado 5 Jun 2016];918:[aprox. 11 p]. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.rx.2016.07.004>
20. Pichler W J, Hausmann O. Classification of Drug Hypersensitivity into Allergic, p-i, and Pseudo-Allergic Forms. Review. Int Arch Allergy Immunol. 2016; 171:166-79.
21. Sesé L, Gaouar H, Autegarden J E, Alari A, Amsler E, Vial-Dupuy A, et al.

Immediate hypersensitivity to iodinated contrast media: diagnostic accuracy of skin tests and intravenous provocation test with low dose. Clin Exp Allergy. 2016; 46(3):472-8.



GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA PARA EL TRATAMIENTO DE LAS REACCIONES ADVERSAS A ANESTÉSICOS LOCALES:

REACCIONES ADVERSAS A ANESTÉSICOS LOCALES (RA A AL)

DEFINICIÓN:

Se denomina reacción adversa medicamentosa (RAM) a aquel efecto no deseado que sucede tras la administración de un fármaco a dosis terapéutica. En este caso a anestésico locales.

Puede ser:

- Predecible: 80 % de los casos, es dosis dependiente y se explica por acciones farmacológicas conocidas del fármaco.
- Impredecible: es dosis independiente y explicado por una base inmunológica (reacciones de hipersensibilidad) o genética (reacciones de idiosincrasia)

Anestésico local: Es un fármaco capaz de producir en el organismo vivo la interrupción de la conducción nerviosa, de forma temporal y reversible a concentraciones adecuadas en el sitio de acción, con la ulterior pérdida de sensibilidad de una región del cuerpo.

CONSIDERACIONES:

- Los anestésicos locales (AL) son medicamentos muy utilizados en la práctica anestésica, con baja presentación de efectos adversos y en el caso de toxicidad, una alta mortalidad.
- Una herramienta en el tratamiento o prevención del dolor agudo o crónico y en el manejo de dolor con fines diagnósticos o para establecer pronóstico.

- Considerados drogas capaces de bloquear la conducción nerviosa en forma reversible, selectiva y temporal cuando se aplican a zonas restringidas del organismo sin afectar otros tejidos, a concentraciones adecuadas de administración. Son capaces de actuar sobre cualquier parte del SNC y sobre cualquier tipo de fibra nerviosa. Su acción es reversible por lo que su uso está seguido de recuperación total de la función nerviosa sin pruebas de daños estructurales de las fibras o células nerviosas.
- A pesar que la presentación de efectos adversos por AL no es frecuente, es de gran importancia su estudio, pues la severidad de la toxicidad debido al riesgo por su administración inadecuada (dosis altas, ubicaciones no apropiadas, entre otras) se asocia a una alta mortalidad.
- Las manifestaciones de toxicidad severa por AL, se dan principalmente con la administración endovenosa más que por la absorción tisular; siendo así la Bupivacaína el AL con mayor riesgo.
- Clínicamente se observa alteración del estado de conciencia y convulsiones tónico-clónicas seguidas de compromiso cardiovascular, dado por bloqueos de la conducción y colapso cardiovascular de difícil manejo.
- Los AL son alérgenos incompletos de bajo peso molecular y las reacciones adversas inmediatas que se les imputan son, en su gran mayoría, reacciones vaso-vagales, tóxicas, psicógenas o efectos colaterales de los vasoconstrictores asociados, como la epinefrina.
- Las reacciones mediadas por IgE son infrecuentes y representan el 0,6 % de todas las reacciones adversas a medicamentos. Inicia un prurito generalizado y aparece urticaria.

#### EPIDEMIOLOGÍA:

- La prevalencia real de la alergia a medicamentos es mal conocida, la mayoría de autores aceptan porcentajes entre el 6 y el 10 % de las reacciones adversas a fármacos.
- La incidencia descrita para procedimientos regionales es de 200/100.000 casos para bloqueo del plexo braquial y de 12/100.000 para anestesia epidural.

- Las tasas de toxicidad sistémica por AL han disminuido significativamente en las últimas tres décadas, de un 0,2 % a un 0,01 %, debido a la aplicación de medidas preventivas.
- Las reacciones de hipersensibilidad son especialmente raras. Representan menos del 1 % de todas las reacciones adversas.

#### MECANISMO DE ACCIÓN:

- El bloqueo de los canales de sodio voltaje dependientes con mayor afinidad por los canales abiertos, es la forma como realiza su efecto axonal lo que genera bloqueo sensitivo y motor; se ha descrito actividad sobre otro tipo de canales iónicos (Ca<sup>++</sup> y K<sup>+</sup>), evidenciado por su efecto en el ensanchamiento, retraso en la repolarización y modificación del potencial de membrana generando así un mayor efecto sobre el bloqueo de los canales de Na<sup>+</sup>.
- La presencia de estos en los espacios central, cardíaco y periférico explican la sintomatología de la toxicidad por AL.

#### FACTORES QUE INFLUYEN:

- La potencia. (lipofilicidad)
- La dosis.
- La velocidad de administración.
- La vascularización del sitio de aplicación en la absorción sistémica de estos (intravenosa, traqueal, intercostal, paracervical, epidural, plexo braquial, ciático, subcutáneo)
- El metabolismo.
- El uso de sustancias que disminuyen la velocidad de absorción (epinefrina, bicarbonato, hialuronidasas, entre otras).

#### CLASIFICACIÓN DE LOS ANESTÉSICOS LOCALES:

##### La molécula:

- Núcleo aromático. Responsable de la liposolubilidad de la molécula.
- La porción tipo "éster" o "amida". Une al núcleo aromático con la cadena hidrocarbonada.
- Cadena hidrocarbonada.
- Grupo amina. Determina la hidrosolubilidad de la molécula.

Existen dos grupos principales de

**anestésicos locales:**

- Los ésteres del ácido benzoico. GRUPO I
- Los del grupo amida. GRUPO II

**GRUPO I: ÉSTERES PARAMINOBENZOICOS. (Relacionados entre sí)**

Con base en estudios con pruebas de contacto, se sabe que los anestésicos del grupo éster reaccionan de forma cruzada entre sí, pero no reaccionan con los anestésicos del grupo amida.

Estos fármacos del grupo I se emplean sobre todo como anestésicos tópicos y son causa de ecema de contacto.

**ÉSTERES DEL ACIDO BENZOICO:**

- Cocaína.
- Amylocaina.
- Propanocaina.

**ESTERES DEL ACIDO META - MINOBENZOICO:**

- Clormecaina
- Propanocaina.

**ÉSTERES PARAMINOBENZOICOS. (Relacionados entre sí)**

- Procaína. Es el representativo del grupo.
- Benzocaína.
- Tetracaína.
- Clorprocaína.
- Butetamina.
- Benoxinato.
- Butacaína.
- Butil-aminobenzoato.
- Larocaína.
- Naepaína.
- Isobucaína.
- Meprilcaína.
- Metabuletamina.
- Piperocaína.
- Hexilcaina
- Carticaína
- Propoxycaína

**REACTIVIDAD CRUZADA:**

Está clara la existencia de reacciones cruzadas entre los componentes del grupo I, así como una reactividad cruzada entre dicho grupo con otras sustancias químicas del grupo para-amino.

- Antidiabéticos orales.
- Sulfamidas.
- Diuréticos tiacídicos.
- Ciertos conservantes.
- Fotoprotectores con parabenos.
- Analgésicos derivados del para-aminofenol.
- Aceleradores del caucho.
- Reveladores fotográficos.
- Tintes de cabello con parafenilendiamina, colorantes diazoicos, etc.).

**GRUPO II: AMINAS. (No relacionadas entre sí)**

Los medicamentos del grupo amida no reaccionan cruzadamente entre sí y son menos sensibilizadores.

Estos anestésicos del segundo grupo son los más utilizados, no tienen reactividad cruzada entre sí ni con el primer grupo y sus reacciones se estudian mediante pruebas cutáneas y pruebas de provocación.

**AMINAS. (No relacionadas entre sí)**

- Lidocaína. Xilocaina. Es el representativo del grupo.
- Mepivacaína.
- Bupivacaína.
- Dibucaína.
- Fenacaína.
- Piperocaína
- Amidiricaína.
- Ciclometicaína.
- Dimetisoquin.
- Dipiperodón.
- Diclonina.
- Oxetazina.
- Pramoxina.
- Proparacaína.
- Pirrocaína.
- Prilocaina.
- Etidocaina.
- Articaína.
- Dibucaína.
- Mepivacaína.
- Prilocaina.
- Amidricaína.
- Ropivacaina.

**VASOCONSTRICTORES:**

Los vasoconstrictores son sustancias frágiles frente a la oxidación y requieren la presencia de conservantes antioxidantes

(parabenos, metabisulfitos).

Se han descrito reacciones alérgicas a estos productos.

#### CLÍNICAMENTE SE MANIFIESTAN COMO:

- Erupciones cutáneas pruriginosas
- Eritema.
- Edema facial.
- Broncoespasmo.
- Shock anafiláctico.

Hasta la fecha no se ha demostrado que los AL sean liberadores inespecíficos de histamina.

#### ETIOPATOGENIA:

Se pueden producir efectos tóxicos, vasovagales e inmunológicos.

#### CLASIFICACIÓN DE LAS REACCIONES ADVERSAS POR AL:

##### SISTÉMICAS

- Cardiovascular
- Sistema Nervioso Central
- Metahemoglobinemia

##### LOCALIZADAS

- Toxicidad tisular

##### LOCALIZADA O SISTÉMICA

- Reacciones alérgicas. A pesar de su baja incidencia, su desenlace puede ser fatal.

#### TIPOS DE REACCIONES ADVERSAS A ANESTÉSICOS LOCALES:

##### REACCIONES ADVERSAS NO INMUNOLÓGICAS:

- EFECTOS TÓXICOS
- REACCIONES PSICOMOTORAS Y EFECTOS VASOVAGALES:
- ESTIMULACIÓN SIMPÁTICA:
- REACCIONES IDIOSINCRÁSICAS:

##### REACCIONES ADVERSAS INMUNOLÓGICAS:

##### REACCIONES ADVERSAS NO INMUNOLÓGICAS:

##### EFFECTOS TÓXICOS:

- Las causas más frecuentes suelen ser una rápida absorción del fármaco, una administración intravascular inadvertida o la inyección de soluciones muy concentradas.
- El peligro de este tipo de reacciones es directamente proporcional a la concentración de AL alcanzada en la circulación; además, la concentración plasmática depende de la dosis administrada, de la vía de administración, de las patologías asociadas (insuficiencia hepática, insuficiencia cardíaca, hipoxia, acidosis), y de ciertos fármacos (p. ej. cimetidina) que pueden alterar la cinética de los AL.
- Los efectos están relacionados con el efecto del agente sobre los sistemas cardiovasculares y SNC y obedecen a la rápida absorción del fármaco hacia la circulación general y se caracterizan por:

##### TOXICIDAD LOCAL:

- Toxicidad tisular.
- Los vasoconstrictores asociados pueden provocar un aumento del consumo de oxígeno tisular, que junto a la vasoconstricción pueden dar lugar a daño local en los tejidos. (edema, necrosis, infección)

##### MIOTOXICIDAD:

- Los AL pueden producir necrosis tisular en el sitio de administración, no excluyendo dentro de las causas de esta complicación, el trauma y la hemorragia, generado por la administración.
- Se ha descrito mayor riesgo de toxicidad tisular con el uso de bupivacaína, procaína, tetracaína y ropivacaína.
- Se ha descrito experimentalmente el efecto condrotóxico con la administración intraarticular de la bupivacaína.

##### NEUROTOXICIDAD:

- No se puede atribuir solamente a los AL la presentación de neurotoxicidad, si no que debe considerarse la presencia de otro tipo de sustancias como los preservantes.
- Igualmente, se han descrito síntomas neurológicos transitorios (disestesias, parestesias, disminución o pérdida temporal de la función motora, incontinencia, síndrome de la cola de

caballo, entre otras), con resolución de estos en una a cuatro semanas, no siendo permanentes.

- Mayor tendencia de la lidocaína para producir neurotoxicidad en el contexto de la anestesia espinal. (2 a 5 % más que otros AL)

#### TOXICIDAD SISTÉMICA:

#### TOXICIDAD A NIVEL DEL SNC (SNC):

- Con el incremento progresivo de la concentración sérica de los AL posterior a su administración, se aumenta el riesgo de la toxicidad a nivel central, debido a su mayor sensibilidad.
- A nivel del SNC se produce una estimulación de la corteza y centros cerebrales, si bien a concentraciones plasmáticas superiores se produce depresión del bulbo y protuberancia.

Clínicamente se manifiestan como:

- Agitación.
- Habla inconexa. Disartria. Verborrea. Locuacidad.
- Inquietud. Intranquilidad. Euforia.
- Mareo. Náuseas. Vómitos. Vértigo.
- Desorientación.
- Parestesias periorales.
- Mioclonías. Nistagmos. Temblores. Convulsiones.
- Alteración de la percepción de sabores (sabor metálico).
- Alteración de la percepción de sonidos (tinnitus).
- Depresión respiratoria.
- Coma.

#### TOXICIDAD CARDIOVASCULAR:

- Generalmente, los efectos sobre el sistema cardiovascular se ven sólo después de alcanzar altas concentraciones plasmáticas y de producirse efectos sobre el SNC.
- La toxicidad cardíaca se observa por dos mecanismos; el primero, asociado con disfunción de ganglio autonómico y el segundo como efecto sobre los sistemas de conducción miocárdicos.
- Se ha determinado el efecto directo de los AL sobre la célula cardíaca, que se evidencia en el ensanchamiento del QRS, alteración en la contractilidad y arritmias

malignas con la posterior falla cardíaca; dado por la alteración de la modulación mediada por proteínas G de canales iónicos (Ca<sup>++</sup> y K<sup>+</sup>), metabolismo mitocondrial y producción de ATP .

- La bupivacaína ha demostrado mayor cardiotoxicidad, debido a la fuerte atracción y disociación de los canales de sodio, así como por los efectos sobre los canales lentos de calcio. Se puede observar taquicardia y fibrilación ventricular.

Clínicamente se manifiestan como:

- Bradicardia. Toxicidad severa.
- Arritmia.
- Hipertensión inicial. Hipotensión.
- Bloqueo auriculo-ventricular.
- Taquicardia ventricular
- Fibrilación ventricular.
- Paro cardíaco.

#### REACCIONES NO RELACIONADAS CON EL FÁRMACO:

#### REACCIONES PSICOMOTORAS Y EFECTOS VASOVAGALES:

- Son los cuadros clínicos que aparecen con mayor frecuencia.
- Muestran relación con las características de la intervención quirúrgica en sí más que del propio anestésico.
- La reacción psicógena con componente neurovegetativo se ve de forma frecuente en Odontología, y se debe al estado de estrés-tensión, se manifiesta como ansiedad, mareo, nerviosismo, respiración profunda, palidez, sudoración, náuseas, pérdida de visión, e hipotensión a veces; tiene un componente vagal y se recupera con el decúbito, ocurre hasta en un 2 % de intervenciones dentarias.
- El síncope vasovagal es probablemente la causa más frecuente de síncope asociada con el empleo de anestesia local. Estas reacciones suelen ser producidas por el estrés y el dolor como consecuencia del pinchazo.

Clínicamente se manifiestan como:

- Hiperventilación.
- Parestesias.
- Mareo.
- Bradicardia.

- Hipotensión grave.
- Síncope.

#### ESTIMULACIÓN SIMPÁTICA:

- El agente vasoconstrictor asociado a los AL puede pasar a la circulación sistémica en grado suficiente para producir reacciones no deseables o bien, aunque más raramente, la reacción puede ser consecuencia de una estimulación simpática endógena.
- La Epinefrina y Norepinefrina, utilizadas para retardar la absorción sistémica y prolongar su efecto anestésico local, pueden favorecer estas reacciones con independencia de las reacciones propias de la misma, a su vez son condicionantes de:
  - Ansiedad.
  - Taquicardia.
  - HTA.

#### Clínicamente se manifiestan como:

- Ansiedad.
- Sudoración.
- Temblor.
- Taquicardia.
- Hipertensión.
- Opresión torácica.
- Cefalea.

#### REACCIONES IDIOSINCRÁSICAS:

- Son raras, y la más conocida es la metahemoglobinemia producida por prilocaína.

#### REACCIONES ADVERSAS INMUNOLÓGICAS:

#### REACCIONES ADVERSAS ALÉRGICAS:

- Son poco frecuentes.
- Teóricamente, un hapteno derivado de un AL (el propio AL o uno de sus metabolitos) puede combinarse con una proteína para formar un complejo hapteno-carrier, contra el cual puede dirigirse cualquier respuesta inmune.
- La reacción alérgica más frecuente a AL es la dermatitis de contacto, aunque cada vez es más rara debido a la limitación en el uso de ésteres del ácido para-aminobenzoico.
- Afecta a un número importante de profesionales tales como

odontoestomatólogos, cirujanos y enfermeras que manipulan estos fármacos, constituyendo en muchos casos una auténtica dermatosis profesional.

- Los parabenos (metil, etil y propilparabenos), usados como conservantes de los AL y químicamente relacionados con los ésteres del ácido para-aminobenzoico, también pueden ser responsables de dermatitis de contacto.
- En contraposición a las reacciones de hipersensibilidad inmediata resultan raras. La alergia a los AL actualmente es infrecuente, y constituye menos del 1 % de todas las reacciones adversas a AL.
- Clásicamente los AL del grupo I éster (ésteres del ácido para-aminobenzoico: benzocaína, butacaína, procaína, tetracaína, etc.) fueron responsables de un gran número de reacciones anafilácticas.
- No obstante, en la actualidad se utilizan principalmente los anestésicos del grupo II amida donde las reacciones anafilácticas son poco frecuentes.

#### Clínicamente se manifiestan como:

- Urticaria-angioedema.
- Rinitis.
- Broncoespasmo.
- Shock anafiláctico.
- Dermatitis alérgica de contacto.
- Eritema fijo.

#### FACTORES DE RIESGO:

- Sexo: El sexo femenino parece ser el más afectado.
- Historia previa de reacciones adversas a medicamentos: Es el factor de riesgo más importante. Una historia previa de reacciones alérgicas a uno o más fármacos aumenta el riesgo de desarrollar otras alergias medicamentosas, incluso con fármacos no relacionados. El término "alergia a múltiples medicamentos" debe aplicarse a personas que han experimentado reacciones inmunológicas (de cualquier tipo de Gell y Coombs) bien documentadas frente a dos o más fármacos no relacionados químicamente, y parece relacionarse con un aumento de la capacidad de respuesta de sus células T frente a sustancias farmacéuticas.
- Exposición recurrente a fármacos: Tratamientos repetidos con los mismos

**fármacos favorecen la alergia a fármacos (por ejemplo, los pacientes con fibrosis quística).**

- **Forma de exposición:** La aplicación tópica cutánea es la forma que presenta mayor riesgo de sensibilización.
- **Edad:** Los niños presentan menor sensibilización a los medicamentos que los adultos. La edad avanzada presenta un mayor riesgo de reacciones, por las posibles enfermedades concomitantes.
- **La gestación.**
- **Condiciones clínicas del paciente y enfermedades concomitantes:**
  - **Atopia respiratoria:** Aumenta la gravedad de las reacciones, principalmente si el VEF1 es menor de 70 %.
  - **Enfermedad cardiovascular concomitante:** Aumenta el riesgo de eventos graves durante los procedimientos.
  - **El uso de medicamentos como:** Benzodiazepinas, opiáceos, clonidina, anestesia general, Beta-bloqueadores e inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA), puede perjudicar la respuesta terapéutica a la reanimación durante una reacción anafiláctica.
  - **Mastocitosis:** Es un factor de riesgo aislado para cualquier procedimiento.
  - **SIDA/VIH:** Aumenta en 100 % la posibilidad de reacciones secundarias a los medicamentos.
- **Factores genéticos:** La velocidad del metabolismo del medicamento influye en la prevalencia de sensibilización (acetiladores lentos).
- **Los coadyuvantes pueden también ser sustancias sensibilizadoras.**
- **Metabolitos reactivos:** Fármacos que en su forma original no son reactivos con macromoléculas pueden hacerse reactivos tras su metabolización en el organismo. Pueden actuar como haptenos al unirse con proteínas intracelulares o secretarse. Entre los fármacos que con más frecuencia pueden dar lugar a metabolitos reactivos tenemos la procainamida.
- **Interacción farmacológica de los fármacos con receptores inmunes (“p-i concept”):** Este concepto propone una interacción de los medicamentos con el sistema inmune. Entre los medicamentos que tienen esta capacidad de interacción se encuentran la lidocaína y la mepivacaína. Este

**mecanismo, sospechado a finales de los 90, podría estar implicado en reacciones de hipersensibilidad inducida por fármacos y como reacciones exfoliativas graves, como el síndrome de Stevens-Johnson.**

#### **LABORATORIO:**

#### **EXAMENES DE LABORATORIO:**

**No existe ninguna prueba que haya demostrado utilidad en la práctica clínica diaria.**

**Tener en cuenta el intervalo entre el estudio a realizar y la ocurrencia de la reacción alérgica.**

#### **PRUEBAS DIAGNÓSTICAS PARA REACCIONES INMEDIATAS:**

- **Histamina plasmática (vida media plasmática muy corta; la muestra debe ser tomada en los primeros 10 min. de la reacción).**
- **Triptasa sérica.**
- **Metilhistamina urinaria. Hasta 24 horas.**
- **Dosificación de IgE total.**
- **Cuantificación de IgE específica.**

#### **PRUEBAS DIAGNÓSTICAS PARA REACCIONES RETARDADAS:**

- **Cuantificación de IgG.**
- **Prueba de Coombs.**
- **Dosificación del complemento.**

#### **PRUEBAS ALÉRGICAS CUTÁNEAS:**

##### **PRICK TEST**

- **Anestésicos locales**
- **Parabenos y metabisulfitos**

##### **PRUEBA INTRADÉRMICA**

- **Anestésicos locales**

##### **PRUEBAS EPICUTÁNEAS O DE PARCHES.**

- **Parabenos y metabisulfitos**



**PRUEBAS DE PROVOCACIÓN:****REQUISITOS:**

1) Informe del odontólogo de la necesidad de requerir el anestésico.

2) Informar al paciente de los riesgos y beneficios de la prueba y obtener su consentimiento escrito.

3) Realizar la prueba en centro especializado, con personal y medios adecuados para tratar eventual reacción adversa y/o anafiláctica.

4) El médico especialista de alergia determinará de acuerdo a la valoración de síntomas y necesidades del paciente si la provocación es una alternativa útil.

**CONSIDERACIONES:**

- La prueba de provocación controlada nos proporciona la confirmación diagnóstica de una posible reacción de hipersensibilidad.
- Las pruebas de provocación consisten en la administración controlada del fármaco, con el objetivo de diagnosticar una reacción de hipersensibilidad a la sustancia probada.
- Su finalidad es identificar el agente responsable mediante su estudio a las 4-6 semanas de la reacción (periodo refractario). Precizando el agente etiológico causal. (Anestésico, adrenalina o conservante)
- Son pruebas potencialmente peligrosas que pueden poner en riesgo la vida del paciente.
- Actualmente es el método diagnóstico más fiable y, en la mayoría de las reacciones adversas, el test de provocación ofrece la única vía definitiva para el diagnóstico.
- Las contraindicaciones relativas son el embarazo y enfermedades concomitantes, como infecciones agudas, asma descompensada, cardiopatía, nefropatía o hepatopatía.
- Están contraindicadas en casos de anafilaxia grave; sin embargo, el riesgo beneficio debe evaluarse individualmente, principalmente cuando la prueba cutánea o las pruebas *in vitro* no aclaren el diagnóstico. (No realizables) Está

contraindicado también en síndrome de Stevens-Johnson (SJS) y necrólisis tóxica epidérmica (NET).

- Los resultados negativos no descartan la posibilidad de una futura reacción por el medicamento probado.
- Se realiza en dosis creciente simple ciego y siempre en hospital en UCI o de Emergencias (SIUM).
- También se emplea para confirmar la tolerancia a fármacos alternativos al de la reacción, sobre todo cuando se desea descartar reactividad cruzada.



- El fármaco utilizado será aquel con el que se obtuvieron resultados negativos tanto en prick como en intradermorreacción.
- Se escogerá un anestésico del GRUPO II. El anestésico elegido deberá estar exento de añadidos y conservantes.
- La administración del fármaco durante la prueba se realiza a intervalos de 20-30 minutos por vía subcutánea a concentraciones y dosis crecientes.
- Igualmente, se puede investigar la existencia de una intolerancia a metabisulfitos con prueba de provocación.

**DIAGNÓSTICO:**

El diagnóstico se basa en cuatro pilares:

- La historia clínica.
- Las pruebas *in vitro*.
- Las pruebas *in vivo*.
- La prueba de exposición controlada, que es la prueba de referencia.

La evaluación de las reacciones adversas a los AL suele ser muy complicada, ya que se suele plantear el dilema de si la reacción fue debida a sobredosis, medicaciones concomitantes, reacción vasovagal, reacción a conservantes, al látex, o bien si se trata de verdaderas reacciones a anestésicos locales. La mayoría de los pacientes desconocen la sintomatología e incluso el anestésico utilizado.

- Los síntomas neurosensoriales son los

más frecuentes y sugieren una toxicidad.

- Los síntomas cutáneos (edema de Quincke, urticaria, eritema, prurito) orientan realmente hacia una auténtica alergia.
- La urticaria puede deberse también al estrés.
- La palidez cutánea orienta hacia una intolerancia a los vasoconstrictores, sobre todo si se asocia a palpitaciones, cefaleas o taquicardia, o hacia un síncope vagal, si se acompaña de bradicardia con sensación de malestar general.
- La pérdida del conocimiento puede ser un síncope vagal o por brusca disminución del débito cerebral en caso de hipotensión, sobre todo en pacientes ateromatosos.
- Los episodios de taquicardia, hipertensión, palpitaciones y cefalea, orientan a sobredosificación de vasoconstrictores.
- Los episodios de hiperventilación deben diferenciarse del broncoespasmo como reacción de anafilaxia o intolerancia a los metabisulfitos.

Se requiere:

- Una anamnesis dirigida y exhaustiva.
- Exámenes de laboratorio.
- Estudio de susceptibilidad vagal o enfermedad cardiovascular:  
Electrocardiograma (EKG)
- Pruebas alérgicas cutáneas: Anestésico local, Parabenos, Metabisulfitos.
- Prueba de provocación. Anestésico local.

**TRATAMIENTO:**

(CBMC): Existencia en Cuadro Básico de Medicamentos en Cuba

**TRATAMIENTO PREVENTIVO:**

- Todo procedimiento con técnicas regionales debe ser practicado bajo condiciones adecuadas, previniendo la presentación de complicaciones.
- Debe ser realizado con monitoria básica no invasiva: oximetría de pulso, monitoreo electrocardiográfico continuo y presión arterial no invasiva; teniendo en consideración las complicaciones cardiovasculares y la necesidad de identificarlas tempranamente para iniciar maniobras correctivas.
- Deben realizarse acciones para prevenir la sobredosificación, aspiración previa a la infiltración, dosis de prueba y

fraccionamiento de la dosis.

**CONDUCTA PREVIA:** (Según la Historia Clínica)

**SI LA HCL SUGIERE SENSIBILIZACIÓN A UN AGENTE DEL GRUPO I ÉSTERES**

- Entonces ha de escogerse un agente del grupo II Amida.

**SI LA HCL SUGIERE SENSIBILIZACIÓN A UN AGENTE DEL GRUPO II AMIDA.**

- Entonces ha de escogerse un agente del grupo I Esteres o ha de escogerse otro agente del grupo II. (Previa comprobación de tolerancia)

**SI LA HCL SUGIERE SENSIBILIZACION A UN AGENTE DEL GRUPO I ÉSTERES Y A OTRO DEL GRUPO II AMIDA.**

- Entonces dar otro del grupo Amida o dar difenhidramina.

**SI LA HCL SUGIERE SENSIBILIZACION A VARIOS AGENTES DEL GRUPO II**

- Entonces se recomienda la utilización de:  
Difenhidramina como anestésico local.
- Tratamiento con MNT. Acupuntura.

**SI SE DESCONOCE EL AL IMPLICADO EN LA REACCIÓN:**

- Se utilizará un AL del grupo amida exento de vasoconstrictores y conservantes.

**EN CIRUGÍA PROGRAMADA:**

- La intervención debe ser demorada y solicitar estudio alergológico para determinar el AL seguro.

**EN CIRUGÍA DE URGENCIA:**

- La primera elección es la anestesia general.

**INFORMACIÓN:**

- Los pacientes con alergia demostrada a anestésicos locales NO presentan mayor riesgo de tener alergia con los anestésicos generales. Los anestésicos locales y generales pertenecen a grupos químicos muy diferentes y actúan por vías

y mecanismos distintos.

### TRATAMIENTO DE LA REACCIÓN ADVERSA INMEDIATA:

- Suspensión inmediata del fármaco sospechoso.
- Suspender la anestesia si la reacción se produce en la inducción o finalizarla lo más rápidamente posible.
- El fármaco de elección para el tratamiento de la hipotensión, broncoespasmo y angioedema es: La epinefrina acuosa diluida al 1:1000 (Adrenalina) por vía intramuscular para adultos y adolescentes 500 microgramos (0.5 ml) (0.01 ml x kg). Las dosis anteriores se pueden repetir varias veces si es necesario a intervalos de 5 minutos, según la presión arterial, el pulso y la función respiratoria. Si la circulación es inadecuada, por inyección intravenosa lenta mediante una inyección de epinefrina 1:10.000 (administrada a una velocidad de 1 ml/min), adultos y adolescentes 500 microgramos (5 ml); (0,1ml/kg), administrada durante varios minutos. (CBMC)
- Oxigenoterapia y mantenimiento de la vía aérea permeable, si es necesario se intubará y ventilará con oxígeno 100 %; si no es posible se realizará cricotiroidectomía.
- Colocar al paciente en posición de Trendelenburg para favorecer el retorno venoso y realizar reposición volémica intensa (cristaloides y coloides), para compensar la disminución de las resistencias vasculares periféricas.
- Si fuera preciso, se administrarán fármacos inotrópicos (dopamina, dobutamina, noradrenalina). Las reacciones en pacientes con tratamiento betabloqueante o en intervenciones con anestesia general pueden ser refractarias al tratamiento, precisando altas dosis de fármacos inotrópicos. (CBMC)
- Si el broncoespasmo no mejorara se administrarán broncodilatadores (salbutamol aerosol o endovenoso y aminofilina). (CBMC)
- Los corticoides no son eficaces en la fase aguda pero aumentan la síntesis de lipocortina e inhiben las fosfolipasas, con lo que se disminuye la secreción de componentes tardíos de la reacción (1g de metilprednisolona, 500 mg de hidrocortisona). (CBMC)

- Los antihistamínicos son controvertidos en la fase aguda, ya que se ha visto que los antagonistas H2 pueden potenciar la hipotensión inicial.
- Si existe acidosis metabólica se puede administrar bicarbonato sódico.
- Si persiste el colapso vascular se administrará dopamina o dobutamina. (CBMC)
- Las arritmias deben ser tratadas sintomáticamente.
- Una vez estabilizado, el paciente debe ser trasladado a la unidad de reanimación durante al menos 24 horas por el riesgo de una reacción bifásica (reactivación tardía de los síntomas) que puede ocurrir en el 20 % de los casos.

### TRATAMIENTO DE LA REACCIÓN ADVERSA RETARDADA:

- Se aconseja el uso de tratamiento local y sistémico con antihistamínicos, glucocorticoides.

### DESENSIBILIZACIÓN DEL FÁRMACO CAUSAL:

- La desensibilización es una técnica que puede ser adecuada y útil para las reacciones de tipo I (mediadas por IgE), consiste en la administración escalonada del fármaco y se han utilizado también en otras reacciones a medicamentos tanto inmunológicas como no inmunológicas.
- Debe llevarse a cabo por personas con la formación y experiencia necesaria para ello, y solo en situaciones en que el fármaco sea imprescindible.

### OPCIONES TERAPÉUTICAS ALTERNATIVAS:

- Uso de fármacos no relacionados.
- Uso de fármacos relacionados: Una segunda opción sería utilizar fármacos químicamente relacionados. La probabilidad de que exista reactividad cruzada es menor en las reacciones mediadas por células T, que en las reacciones mediadas por IgE. En este caso, un prick previo es informativo.

### NOTIFICACIÓN DE ALERGIA A MEDICAMENTOS:

La notificación de alergia a anestésicos locales, es importante para la prevención de nuevos episodios.

Las personas con alergia sospechada o confirmada deben tener su Tarjeta de Notificación establecida por los Servicios de Alergia así como estar documentado en sus registros médicos y en toda la correspondencia entre la atención primaria y secundaria.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Escolano F, Sierra P. Reacciones alérgicas en anestesiología. En: Castillo J, Carrero E, Gomar C, Villalonga A. Farmacología en anestesiología. Madrid: Ergón; 2003. p. 229-46.
2. Pérez M L, Ortega A, Macías V. Guías de consulta "Manejo y Prevención de Variadas Enfermedades Alérgicas". 2da edición. Cienfuegos: Ed. Damují; 2003.
3. Bernard YH. Anaphylaxis during surgical and interventional procedures. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2004; 92:619-28.
4. Chamorro M, Subiza J. Alergia a medicamentos. Madrid: SAAS; 2004.
5. Pérez-Pacaréu M L. Manual de Laboratorio en Alergología. Técnicas in vivo. Cienfuegos: Ed. Damují; 2004.
6. Smerilli A L, Sacot N J. Anestésicos locales: Historia, Acción, Farmacológica, Mecanismo de Acción, Estructura Química y Reacciones Adversas. L. *Rev Facultad Odontología UBA.* 2004; 19(46):19-24.
7. Le J, Nguyen T, Law A V, Hodding J H. Adverse drug reactions among children over 10-year period. *Pediatrics.* 2006; 118: 555-62.
8. Hermida M, Morales E, Rodríguez E , Díaz M J, Guevara J, Castro A. Farmacovigilancia intensiva de los anestésicos locales utilizados en Cirugía Bucal. *Rev Mediciego [revista en internet].* 2007 [citado 2017 Ene 23]; 13(Supl 107): [a`prox. 7 p.]. Disponible en: [http://bvs.sld.cu/revistas/mciego/vol13\\_supl1\\_07/articulos/a3\\_v13\\_supl107.html](http://bvs.sld.cu/revistas/mciego/vol13_supl1_07/articulos/a3_v13_supl107.html)
9. Lobera T, Audicana M, Pozo MD, Blasco A, Fernández E, Cañada P, et al. Study of Hypersensitivity Reactions and Anaphylaxis During Anesthesia in Spain. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2008; 18(5): 350-6.
10. Pontoppidan J, Menné T, Elberling J, Plaschke P, Duus J. Hypersensitivity to local anaesthetics - update and proposal of evaluation algorithm. *Contact Dermatitis.* 2008; 59: 69-78.
11. Ortega M C, López S, Morato F, Kase Tanno L C, Ensina L F. Alergia a anestésicos locales y generales y a otros medicamentos durante procedimientos quirúrgicos. *Univ Méd Bogotá.* 2010; 51 (4): 392-407.
12. Shafer S L, Flood P, Schwinn D A. Principios básicos de farmacología. In: Eriksson L I, Fleisher L A, -Wiener-Kronish J R, Young W L, editors. *Anestesia.* 7ma ed. Washington: Elsevier Churchill Livingstone; 2010. p.246-79.
13. Reves J G, Glass P S A, Lubarky D A, McEvoy M D, Martinez-Ruiz R. Anestésicos intravenosos. In: Eriksson L I, Fleisher L A, -Wiener-Kronish J R, Young W L, editors. *Anestesia.* 7ma ed. Washington: Elsevier Churchill Livingstone; 2010.p. 485-534.
14. Ebo D G, Leysen J, Mayorga C, Rozieres A, Knol E F, Terreehorst I. The in vitro diagnosis of drug allergy: status and perspectives. *Allergy.* 2011; 66: 1275-86.
15. Valencia R E, García H F. Toxicidad por anestésicos locales: revisión de la literatura. *Rev Col Anest.* 2011; 39(1): 40-54.
16. Abbas A K, Lichtman A H, Pillai S. Respuestas inmunitarias dependientes de la IgE y enfermedades alérgicas. En: *Inmunología celular y molecular* 7ma ed. Madrid: Elsevier; 2012. p. 425-44.
17. Abbas A K, Lichtman A H, Pillai S. Técnicas de laboratorio usadas con frecuencia en inmunología *Inmunología celular y molecular* 7ma ed. Madrid: Elsevier; 2012. p. 513-26.
18. Céspedes B T, Mollinedo M. Anestésicos Locales en Odontología. *Rev Act Clin Med.* 2012; 27: 1307-11.
19. García P. La alergia en el quirófano. In: Zubeldía J M, Baeza M L, Jáuregui I, Senent C J. Libro de las enfermedades alérgicas de la fundación BBVA. Bilbao: Fundación BBVA; 2012. p.311-16.
20. Tiemi A, Luna H L, Solé D. Reacciones Adversas a Fármacos. Parte III. Categorías principales de alergia. In: Méndez J I, Huerta J G, Bellanti J A, Ovilla R, Escobar A. *Alergia. Enfermedad multisistémica. Fundamentos básicos y clínicos.* Madrid: Panamericana; 2012. p. 271-9.

21. Vázquez-Cortés S, Nuñez B, Jimeno-Nogales L, Ledesma A, Fernández-Rivas M. Ann Allergy Asthma Immunol 2012; 108: 60-7.
22. Barbaud A, Collet E, Milpied B. A multicentre study to determine the value and safety of drug patch tests for the three main classes of severe cutaneous adverse drug reactions. Br J Dermatol. 2013; 168:555- 62.
23. Giner M T. Alergia a medicamentos. Conceptos básicos y actitud a seguir por el pediatra. Protoc Diagn Ter Pediatr. 2013; 1: 1-24.
24. Pichler W U. Drug Hypersensitivity. In: Rich R R, Fleisher T A, Shearer W T, Schroeder (JR) H W, Frew A U, Weyand C M, editors. Clinical immunology: Principles and Practice. Washington: Elsevier Saunders; 2013. p. 564-77.
25. Scherer K, Brockow K, Aberer W, Gooi JHC, Demoly P, Romano A, Schnyder B, Whitaker P, Cernadas J S R, Bircher A J. ENDA, the European Network on Drug Allergy and the EAACI Drug Allergy Interest Group. Desensitization in delayed drug hypersensitivity reactions - an EAACI position paper of the Drug Allergy Interest Group. Allergy. 2013; 68: 844-52.
26. Celik G E, Pichler W J, Adkinson N F, JR. Drug Allergy. In: Adkinson N F, Bochner B S, Burks W, Busse W W, Holgate S T, Lemanske R F et al. Middleton's. Allergy. Principles and practice. 8va edition. Philadelphia: Elsevier; 2014. p. 1274-91.
27. Berrío MI. Anafilaxia perioperatoria. Rev Bras Anesthesiol. 2015; 65(4): 292-7.
28. Brito Y, Fernández JR. Alergia a materiales y fármacos de uso estomatológico. Acta Méd Centro. 2015; 9(4): 85-97.
29. Kowalski M L, Ansotegui I, Aberer W, Al-Ahmad M, Akdis M, Ballmer-Weber B K, et al. Risk and safety requirements for diagnostic and therapeutic procedures in allergology: World Allergy Organization Statement. World Allergy Org J. 2016; 9(33):1-42.
30. Pichler W J, Hausmann O. Classification of Drug Hypersensitivity into Allergic and Pseudo-Allergic Forms. Review. Int Arch Allergy Immunol. 2016; 171:166-79.
31. Zalewska-Janowska A, Spiewak R, Kowalski M L. Cutaneous Manifestation

of Drug Allergy and Hypersensitivity. Immunol Allergy Clin N Am. 2017; 37: 165-81.



GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA PARA EL TRATAMIENTO DE LAS REACCIONES ADVERSAS A ANESTÉSICOS SISTÉMICOS:

### REACCIONES ADVERSAS A ANESTÉSICOS SISTÉMICOS

(RA A AS)

#### DEFINICIÓN:

Se denomina reacción adversa medicamentosa (RAM) a aquel efecto no deseado que sucede tras la administración de un fármaco a dosis terapéutica. En este caso a anestésicos sistémicos.

Puede ser:

- Predecible: 80 % de los casos, es dosis dependiente y se explica por acciones farmacológicas conocidas del fármaco.
- Impredecible: es dosis independiente y explicado por una base inmunológica (reacciones de hipersensibilidad) o genética (reacciones de idiosincrasia)

**Anestésicos sistémicos:** Se produce un estado de inconsciencia mediante la administración de fármacos hipnóticos por vía intravenosa (anestesia total intravenosa), inhalatoria (anestesia total inhalada) o por ambas a la vez (balanceada). Actualmente se realiza combinación de varias técnicas, en lo que se llama anestesia multimodal.

Los componentes fundamentales que se deben garantizar durante una anestesia general son: hipnosis, analgesia, amnesia, control autonómico y relajación muscular.

#### CONSIDERACIONES:

- Aproximadamente el 52 % se corresponden con reacciones alérgicas y

el 48 % restante, con reacciones pseudoalérgicas o anafilactoides.

- Clínicamente son indistinguibles, pudiendo cursar con manifestaciones solo cutáneas (eritema o urticaria) y, con menor frecuencia, broncoespasmo o anafilaxia.
- Entre los agentes implicados, los relajantes musculares son responsables de más del 50 % de las reacciones, seguido del látex en un 13 %.
- El resto son causados por otros fármacos "anestésicos" como hipnóticos o inductores, opiáceos y neurolépticos, antibióticos, AINEs y, excepcionalmente, otros agentes como sustitutos coloidales del plasma (gelatinas y dextranos), proteínas (protamina) o sustancias químicas empleadas en la esterilización del instrumental médico-quirúrgico (formaldehído y óxido de etileno).
- La mayor incidencia ocurre en pacientes mujeres con antecedente atópicos o asma bronquial y con antecedentes de reacción adversa a medicamentos.
- La incidencia estimada de anafilaxia intraoperatoria en Francia varía de 1 en 3 500 a 1 en 13 000 procedimientos y en Australia, de 1 en 10 000 a 1 en 20 000 procedimientos.

#### ETIOPATOGENIA:

Las RA a AS pueden dividirse en los siguientes dos grandes grupos:

#### REACCIONES PREVENIBLES.

- Se asocian con los efectos conocidos del medicamento; dependen de la dosis, se presentan en individuos, generalmente, normales y corresponden al 80 %, más o menos, de los efectos secundarios de los medicamentos.
- Incluyen toxicidad, efectos colaterales e interacciones de los medicamentos.

#### REACCIONES NO PREVENIBLES.

- En general, no dependen de la dosis y no están relacionadas con el efecto farmacológico del medicamento. Están implicados factores propios del paciente, como alteraciones inmunológicas y de predisposición genética.
- Se manifiestan como reacciones

idiosincrásicas, de intolerancia, reacciones de hipersensibilidad alérgicas y no alérgicas.

- En las reacciones de hipersensibilidad alérgicas y no alérgicas los mecanismos involucrados pueden ser inmunológicos y no inmunológicos.

#### REACCIONES INMUNOLÓGICAS:

##### TIPO 1: ANAFILÁCTICA:

- Debida a un mecanismo inmunológico mediado por IgE.
- Precisa una exposición previa a la molécula responsable de la sensibilización y suele aparecer a los pocos minutos de su administración, no dependiendo de la dosis. Suele afectarse un mínimo de dos órganos y la reacción puede precisar mayor cantidad de adrenalina para bloquear el círculo de activación de mediadores.
- Se estima que ocurre en 1: 20,000 a 1: 350 pacientes.
- Se observa con más frecuencia en mujeres con antecedentes atópicos.

#### REACCIONES NO INMUNOLÓGICAS:

##### REACCIONES ANAFILACTOIDES:

- Debida a una liberación inespecífica de histamina. Activación del complemento, por la vía clásica o alternativa, mediante la liberación de anafilotoxinas.
- Es muy frecuente la afectación exclusivamente cutánea.

#### LAS REACCIONES PUEDEN CLASIFICARSE SEGÚN EL TIEMPO DE EVOLUCIÓN EN:

##### REACCIONES INMEDIATAS.

- Se presentan minutos después de la administración del fármaco e incluyen las manifestaciones de anafilaxia.
- Es la forma de presentación más importante durante los procedimientos quirúrgicos.
- El 65 % de las muertes por anafilaxia en el intraoperatorio ocurren en los primeros cinco minutos después de la inducción anestésica.

##### REACCIONES ACELERADAS.

- Se presentan entre una y tres horas después de la administración del fármaco y, frecuentemente, se manifiestan como urticaria y angiedema.
- Generalmente están asociadas al uso de medicamentos en el posoperatorio.

#### REACCIONES TARDÍAS.

- Se presentan después de tres días o más del inicio de la terapia e incluyen eritema cutáneo, fiebre, enfermedad del suero y, menos comúnmente, alteraciones pulmonares, hepáticas, renales o hematológicas. Son reacciones poco asociadas al uso de anestésicos generales.

#### MANIFESTACIONES CLÍNICAS:

##### AFECTACIÓN CUTÁNEA:

- Reacción eritematosa, generalizada o localizada.
- A veces angioedema localizado y urticaria generalizada.
- La sintomatología cutánea puede no objetivarse por estar cubierto el paciente en el quirófano o por no aparecer hasta que remontan las cifras de tensión arterial.

##### AFECTACIÓN CARDIOVASCULAR:

- Hipotensión con taquicardia y, frecuentemente, alteraciones del ritmo.
- El colapso vascular o shock está presente en la mayoría de las reacciones graves anafilácticas.
- En un 20 % de los pacientes puede volver a reproducirse en las primeras 24 horas, por lo que deberán permanecer vigilados en una Unidad de Reanimación.

##### AFECTACIÓN RESPIRATORIA:

- La presentación más frecuente es el broncoespasmo.

#### LOS SÍNTOMAS SE PUEDEN CLASIFICAR SEGÚN LA GRAVEDAD DE LA ANAFILAXIA:

- Grado I: síntomas cutáneos, eritema generalizado, urticaria y angiedema.
- Grado II: síntomas cutáneos, hipotensión, taquicardia y manifestaciones respiratorias, sin riesgo para la vida.
- Grado III: choque, taquicardia o

bradicardia, arritmia, broncoespasmo, con riesgo para la vida.

- Grado IV: paro cardiorrespiratorio.
- Grado V: muerte.

#### FACTORES DE RIESGO:

- **Sexo:** El sexo femenino parece ser el más afectado.
- **Historia previa de reacciones adversas a medicamentos:** Es el factor de riesgo más importante. Una historia previa de reacciones alérgicas a uno o más fármacos aumenta el riesgo de desarrollar otras alergias medicamentosas, incluso con fármacos no relacionados. El término "alergia a múltiples medicamentos" debe aplicarse a personas que han experimentado reacciones inmunológicas (de cualquier tipo de Gell y Coombs) bien documentadas frente a dos o más fármacos no relacionados químicamente, y parece relacionarse con un aumento de la capacidad de respuesta de sus células T frente a sustancias farmacéuticas.
- **Exposición recurrente a fármacos:** Tratamientos repetidos con los mismos fármacos favorecen la alergia fármacos (por ejemplo, los pacientes con fibrosis quística).
- **Edad:** Los niños presentan menor sensibilización a los medicamentos que los adultos. La edad avanzada presenta un mayor riesgo de reacciones, por las posibles enfermedades concomitantes.
- **La gestación.**
- **Condiciones clínicas del paciente y enfermedades concomitantes:**
  - **Atopia respiratoria:** Aumenta la gravedad de las reacciones, principalmente si el VEF1 es menor de 70 %.
  - **Enfermedad cardiovascular concomitante:** Aumenta el riesgo de eventos graves durante los procedimientos.
  - **El uso de medicamentos como:** Benzodiazepinas, opiáceos, clonidina, anestesia general, Beta-bloqueadores e inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA), puede perjudicar la respuesta terapéutica a la reanimación durante una reacción anafiláctica.
  - **Mastocitosis:** Es un factor de riesgo aislado para cualquier procedimiento.
  - **SIDA/VIH:** Aumenta en 100 % la

posibilidad de reacciones secundarias a los medicamentos. La infección por el virus de la inmunodeficiencia humana crea un entorno inflamatorio que favorece la alergia medicamentosa.

- Factores genéticos: La velocidad del metabolismo del medicamento influye en la prevalencia de sensibilización (acetiladores lentos).
- Los coadyuvantes pueden también ser sustancias sensibilizadoras.

#### LABORATORIO:

#### EXÁMENES DE LABORATORIO:

No existe ninguna prueba que haya demostrado utilidad en la práctica clínica diaria.

Tener en cuenta el intervalo entre el estudio a realizar y la ocurrencia de la reacción alérgica.

#### PRUEBAS DIAGNÓSTICAS PARA REACCIONES INMEDIATAS:

- Histamina plasmática (vida media plasmática muy corta; la muestra debe ser tomada en los primeros 10 min. de la reacción).
- Triptasa sérica.
- Metilhistamina urinaria. Hasta 24 horas.
- Dosificación de IgE total.
- Cuantificación de IgE específica. Limitada a los antígenos disponibles comercialmente: suxametonio, látex, antibióticos betalactámicos, quimopapaína, protamina, gelatina, insulina, enzimas, entre otros.

#### PRUEBAS DIAGNÓSTICAS PARA REACCIONES RETARDADAS:

- Cuantificación de IgG.
- Prueba de de Coombs
- Dosificación del complemento.

#### PRUEBAS CUTÁNEAS:

- Prick Test.
- Intradérmica. Las pruebas cutáneas intradérmicas son un método auxiliar que evalúa las reacciones inmediatas y tardías para determinados medicamentos.
- Prueba epicutánea de parche.



#### PRUEBA DE PROVOCACIÓN:

- Ante el escaso valor predictivo de las pruebas cutáneas negativas y los test *in vitro*, en un paciente con historia previa de reacción adversa a anestésicos sistémicos, el fármaco responsable solo es identificado por la historia clínica y la prueba de provocación; sin embargo, en este caso este método además de ser muy peligroso, encierra inconvenientes técnicos en los fármacos utilizados en la anestesia sistémica que limitan su uso en la clínica.

#### AGENTES RESPONSABLES DE ANAFILAXIA DURANTE LA ANESTESIA Y LOS PROCEDIMIENTOS MÉDICOS:

##### RELAJANTES MUSCULARES: (RM)

- Los relajantes neuromusculares son los anestésicos que con más frecuencia producen reacciones alérgicas intraoperatorias.
- Los agentes bloqueadores neuromusculares, o simplemente relajantes musculares, son fármacos utilizados frecuentemente en procedimientos de anestesia general y les corresponden de 50 % a 70 % de los casos de anafilaxia durante una cirugía.
- Todos los relajantes musculares pueden causar anafilaxia y pueden inducir dos tipos de reacción: una mediada por IgE, relacionada con la estructura de amonio, y otra no inmunológica (seudoalérgica o anafilactoide), por estimulación no específica de los mastocitos.
- Los relajantes musculares alifáticos, cuya estructura es flexible (suxametonio o succinil-colina), producen más cuadros anafilácticos graves que los de estructura cíclica (pancuronio y vecuronio).
- Tanto las pruebas cutáneas como los estudios de inhibición realizados entre miorrelajantes sugieren la existencia de reactividad cruzada elevada. La prevalencia de reacción cruzada entre los relajantes musculares es de 65 % por la

prueba cutánea y de 80 % por radioinmunoensayo.

- El diagnóstico de sensibilización se establece mediante las pruebas cutáneas: prick e intradermorreacción. Ambas presentan una correlación y reproductividad elevadas y una sensibilidad y especificidad superiores al 95 %. La especificidad se reduce con los más histaminoliberadores, siendo importante emplear las concentraciones apropiadas.
- Una vez que la prueba de puntura (para algunos RM con el medicamento puro) se reporta como negativa, debe considerarse practicar la prueba intradérmica en diluciones inicialmente de 1/1.000 a 1/100. La concentración del medicamento debe aumentarse progresivamente si los resultados son negativos.
- La dosificación de IgE específica no está disponible, excepto para el suxametonio (succinilcolina) (Phadia c202). Sin embargo, la sensibilidad de la prueba aún es baja (30 % a 60 %).
- La prueba de activación de basófilos, a pesar de no estar estandarizada, mostró una sensibilidad mayor de 60 % y especificidad de 90 %. Contribuye de manera importante en el diagnóstico de las reacciones por relajantes musculares.
- En casos de sensibilización a un miorrelajante hay que realizar pruebas cutáneas con los restantes, permitiendo el empleo solo de aquellos que tengan pruebas negativas.

#### EJEMPLOS:

- El atracuronio es el menos relacionado.
- Pancuronio.
- Vecuronio.
- Rocuronio.
- Succinilcolina.
- Mivacurio
- Cisatracurio

#### CONDUCTA:

#### ALTERNATIVAS ANTE LA ALERGIA (O SOSPECHA DE) A RELAJANTES NEUROMUSCULARES:

- Proponer el uso de otras alternativas anestésicas (anestesia loco-regional).
- Realizar pruebas alérgicas (pruebas cutáneas y test de activación de basófilos

con los preparados disponibles) pueden ser de utilidad para identificar posibles alternativas.

- En caso de ser imprescindible su utilización, valorar el riesgo/beneficio conjuntamente con el paciente, el alergólogo y el anestesista, según el resultado de las pruebas.

#### HIPNÓTICOS

- La incidencia estimada de reacciones anafilactoides con el tiopental es de 1:30,000.
- Existen pruebas de que la mayoría de las reacciones son de origen pseudoalérgico. Se han descrito reacciones alérgicas mediadas por IgE.
- Se pueden realizar las pruebas cutáneas de lectura inmediata con concentraciones no irritantes del medicamento.

#### EJEMPLOS:

- Tiopental: barbitúrico empleado como hipnótico. Se diagnostica mediante pruebas cutáneas aunque su sensibilidad es muy baja. También causan exantemas maculopapulosos o descamativos.
- Propofol: excepcionalmente causa reacciones IgE mediadas. Con mayor frecuencia origina eritemas leves y evanescentes sin mecanismo inmunológico demostrado.
- Etomidato y ketamina: ambos se pueden emplear como alternativas seguras al no ser histaminoliberadores y solo existir alguna reacción adversa excepcional.
- Benzodiazepinas: se emplean como inductores, sobre todo diazepam, midazolam y lorazepam. Suelen ser alternativas seguras.

#### CONDUCTA:

#### ALTERNATIVAS ANTE LA ALERGIA (O SOSPECHA DE) A HIPNÓTICOS:

- Uso de etomidato y ketamina.
- Las reacciones a las benzodiazepinas son extremadamente raras. El diazepam produce más reacciones adversas que el midazolam.
- Uso de metoexital es una buena alternativa al tiopental, ya que es un barbitúrico de acción corta y de potencia superior.

**OPIOIDES:**

- Los analgésicos opioides inducen liberación de mediadores por los mastocitos, de forma directa, no mediada por factores inmunológicos.
- Los estudios muestran que solamente los mastocitos cutáneos son sensibles a los opioides; por lo tanto, la reacción parece ser autolimitada y restringida especialmente a la piel, con síntomas como prurito y urticaria, y algunas veces, hipotensión.
- Las reacciones anafilactoides son infrecuentes y suceden en aquellos con gran poder de histaminoliberación ( morfina y meperidina) en oposición a otros escasamente histaminolibadores (fentanilo, alfentanilo, sulfentanilo).
- Las pruebas cutáneas con codeína, morfina o meperidina, reportan una reacción positiva en prácticamente todos los seres humanos, produciendo la activación directa de los mastocitos. No se encuentran disponibles comercialmente kit de pruebas.
- Las reacciones anafilácticas IgE mediadas también son infrecuentes y se diagnostican mediante pruebas cutáneas.
- Se ha objetivado reactividad cruzada entre algunos de ellos.

**EJEMPLOS:**

- Morfina.
- Meperidina
- Fentanilo.
- Alfentanilo
- Sulfentanilo.

**CONDUCTA:****ALTERNATIVAS ANTE LA ALERGIA (O SOSPECHA DE) A OPIOIDES:**

- Uso de los escasamente histaminolibadores; fentanilo, alfentanilo, sulfentanilo.

**EXPANSORES PLASMÁTICOS (COLOIDES)**

- Los coloides son causa de 4 % de todas las reacciones anafilácticas intraoperatorias; el 20 % de ellas son graves y ocurren 20 minutos después de iniciar la infusión. Sin embargo, la incidencia puede variar de acuerdo con el

agente relacionado: gelatina, almidón, dextrán o albúmina.

- La mayoría de los coloides sintéticos se relacionan con la producción de reacciones anafilácticas, con un mecanismo inmunológico definido.
- En casos de reacción a la gelatina, al paciente se le debe orientar para que excluya cualquier sustancia que contenga esta proteína, luego de un adecuado diagnóstico con prueba cutánea, IgE específica o pruebas de activación de basófilos.
- El paciente también debe recibir orientación especializada en relación con las vacunas que pueden contener gelatina.
- El dextrán puede causar reacciones mediadas por IgG. La técnica de medición de los anticuerpos IgG y las pruebas cutáneas no están establecidas.

**CONDUCTA:****ALTERNATIVAS ANTE LA ALERGIA (O SOSPECHA DE) A COLOIDES:**

- Las alternativas son almidón modificado y ringerlactato.

**PROTAMINA**

- La protamina es una proteína de bajo peso molecular utilizada para revertir el efecto anticoagulante de la heparina, principalmente durante cirugías cardíacas.
- Algunas reacciones secundarias que se le atribuyen pueden poseer mecanismo inmunológico o no.
- Los pacientes diabéticos, que utilizan insulina de liberación lenta, ya están sensibilizados y pueden presentar mayor riesgo de reacciones adversas.
- El valor diagnóstico positivo de la prueba cutánea no es bueno, pero, existe dosificación de IgE específica.

**OXITOCINA**

- Es una hormona sintética que estimula la contracción uterina, raramente es causa de anafilaxia y el diagnóstico se hace con una prueba cutánea.
- Es importante recordar que, cuando se administra en dosis altas y por vía intravenosa, puede causar hipotensión, síntoma que se tiene que evaluar para diferenciarlo del choque anafiláctico.

**DIAGNÓSTICO:**

- Identificar el caso en la consulta preoperatoria anestésica mediante anamnesis dirigida y exhaustiva.
- Valoración por el alergólogo de las pruebas inmunológicas.

**TRATAMIENTO:**

1. Uso de un medicamento anestésico sistémico diferente.

2. Evitar siempre el uso de los fármacos más histaminoliberadores.

Por lo tanto, se recomienda evitar:

-Relajantes musculares: d-tubocuranina, atracurio y mivacurio.

-Opiáceos: morfina y meperidina.

-Gelatinas y dextrans

-Propofol asociado a atracurio

-Tiopental a concentraciones altas (puede usarse al 2,5%)

3. Valorar esquema de pretratamiento con uso de antihistamínicos y esteroides según el caso. Si bien su eficacia para algunos autores no es totalmente confiable.

4. Los antihistamínicos y los corticoides no tienen ningún efecto preventivo si se administran en casos de verdadera alergia. No existen pruebas que demuestren un menor riesgo de reacción en los individuos que reciben medicación previa con corticosteroides, antihistamínicos o ambos.

**¿QUÉ HACER ANTE UNA REACCIÓN ADVERSA INTRAOPERATORIA?**

- Tratar la reacción con los medios adecuados (adrenalina, fluidoterapia, broncodilatadores, etc). Ver GBP de Anafilaxia.
- Obtención precoz de una muestra de suero para determinación de triptasa. La triptasa es una proteasa neutra que alcanza un pico máximo en suero en 2 horas, persistiendo hasta las 4-6 horas después del inicio de la reacción. El valor predictivo positivo de triptasa en las reacciones peri-anestésicas se calcula del

93 % y el valor predictivo negativo del 54 %.

- Interconsulta al Servicio de Alergia.
- La información exhaustiva en este tipo de reacción es esencial para el correcto diagnóstico.
- Debe cotejarse el listado de todos los productos.

**NOTIFICACIÓN DE ALERGIA A MEDICAMENTOS:**

La notificación de alergia a anestésicos sistémicos, es importante para la prevención de nuevos episodios.

Las personas con alergia sospechada o confirmada deben tener su Tarjeta de Notificación establecida por los Servicios de Alergia así como estar documentado en sus registros médicos y en toda la correspondencia entre la atención primaria y secundaria.

**BIBLIOGRAFÍA**

1. Escolano F, Sierra P. Reacciones alérgicas en anestesiología. En: Castillo J, Carrero E, Gomar C, Villalonga A. Farmacología en anestesiología. Madrid: Ergón; 2003. p. 229-46.
2. Pérez M L, Ortega A, Macías V. Guías de consulta "Manejo y Prevención de Variadas Enfermedades Alérgicas". 2da edición. Cienfuegos: Ed. Damují; 2003.
3. Chamorro M, Subiza J. Alergia a medicamentos. Madrid: SAAS; 2004.
4. Pérez-Pacaréu M L. Manual de Laboratorio en Alergología. Técnicas in vivo. Cienfuegos: Ed. Damují; 2004.
5. Lobera T, Audicana M, Pozo MD, Blasco A, Fernández E, Cañada P, et al. Study of Hypersensitivity Reactions and Anaphylaxis During Anesthesia in Spain. J Investig Allergol Clin Immunol. 2008; 18(5): 350-6.
6. Ewan P W, Dugué P, Mirakian R, Dixon T A, Harper J N, Nasser S M. BSACI guidelines for the investigation of suspected anaphylaxis during general Anaesthesia. Clinical Exp Allergy. 2009; 40:15-31.
7. Ewan PW, Dugué P, Mirakian R, Dixon TA, Harper JN, Nasser SM. BSACI guidelines for the investigation of suspected anaphylaxis during general anaesthesia. Clin Exp Allergy. 2010; 40:

- 15-31.
8. Ortega MC, López S, Morato F, Kase Tanno L, Ensina LF. Alergia a anestésicos locales y generales y a otros medicamentos durante procedimientos quirúrgicos. *Univ Méd Bogotá*. 2010; 51 (4): 392-407.
  9. Shafer S L, Flood P, Schwinn D A. Principios básicos de farmacología. In: Eriksson L I, Fleisher L A, -Wiener-Kronish J R, Young W L, editors. *Anestesia*. 7ma ed. Washington: Elsevier Churchill Livingstone; 2010. p. 246-79.
  10. Reves J G, Glass P S, Lubarky D A, McEvoy M D, Martinez-Ruiz R. Anestésicos intravenosos. In: Eriksson L I, Fleisher L A, -Wiener-Kronish J R, Young W L, editors. *Anestesia*. 7ma ed. Washington: Elsevier Churchill Livingstone; 2010. p. 485-534.
  11. Ebo D G, Leysen J, Mayorga C, Rozieres A, Knol E F, Terreehorst I. The in vitro diagnosis of drug allergy: status and perspectives. *Allergy*. 2011; 66: 1275-86.
  12. Abbas A K, Lichtman A H, Pillai S. Respuestas inmunitarias dependientes de la IgE y enfermedades alérgicas. En: *Inmunología celular y molecular 7ma ed*. Madrid: Elsevier; 2012. p. 425-44.
  13. Abbas A K, Lichtman A H, Pillai S. Técnicas de laboratorio usadas con frecuencia en inmunología. *Inmunología celular y molecular 7ma ed*. Madrid: Elsevier; 2012. p. 513-26.
  14. Irani C, Saade C, Dagher C. Allergy to General Anesthetics: Evaluation of Patients Profile. *J Allergy Clin Immunol*. 2012;(9):AB106.
  15. García P. La alergia en el Quirófano. In: Zubeldía JM, Baeza MaL, Jaureguí I, Senen CJ. *Libro de las Enfermedades Alérgicas*. Bilbao. Fundación BB.AA; 2012.
  16. Tonantzin A, Honda S A, Alcántara N. Reacciones cutáneas a Fármacos. Parte II. Manifestaciones de la enfermedad alérgica en los diferentes aparatos y sistema. In: Méndez J I, Huerta J G, Bellanti J A, Ovilla R, Escobar A. *Alergia. Enfermedad multisistémica. Fundamentos básicos y clínicos*. Madrid: Panamericana; 2012. p. 251-7.
  17. Tiemi A, Luna H L, Solé D. Reacciones Adversas a Fármacos. Parte III. Categorías principales de alergia. In: Méndez J I, Huerta J G, Bellanti J A, Ovilla R, Escobar A. *Alergia. Enfermedad multisistémica. Fundamentos básicos y clínicos*. Madrid: Panamericana; 2012. p. 271-9.
  18. Barbaud A, Collet E, Milpied B. A multicentre study to determine the value and safety of drug patch tests for the three main classes of severe cutaneous adverse drug reactions. *Br J Dermatol*. 2013; 168:555- 62.
  19. Giner M T. Alergia a medicamentos. Conceptos básicos y actitud a seguir por el pediatra. *Protoc Diagn Ter Pediatr*. 2013; 1: 1-24.
  20. Pichler WU. Drug Hypersensitivity. In: Rich R R, Fleisher T A, Shearer W T, Schroeder (JR) H W, Frew A U, Weyand C M, editors. *Clinical immunology: Principles and Practice*. Washington: Elsevier Saunders; 2013. p. 564-77.
  21. Scherer K, Brockow K, Aberer W, Gooi JHC, Demoly P, Romano A, Schnyder B, Whitaker P, Cernadas JSR, Bircher AJ. ENDA, the European Network on Drug Allergy and the EAACI Drug Allergy Interest Group. Desensitization in delayed drug hypersensitivity reactions - an EAACI position paper of the Drug Allergy Interest Group. *Allergy*. 2013; 68: 844-52.
  22. Çelik G E, Pichler W J, Adkinson N F, JR. Drug Allergy. In: Adkinson N F, Bochner B S, Burks W, Busse W W, Holgate S T, Lemanske R F et al. *Middleton's. Allergy. Principles and practice*. 8va edition. Philadelphia: Elsevier. 2014. p. 1274-91.
  23. Berrío M I. Anafilaxia perioperatoria. *Rev Bras Anestesiol*. 2015; 65(4): 292-7.
  24. Pichler W J, Hausmann O. Classification of Drug Hypersensitivity into Allergic and Pseudo-Allergic Forms. Review. *Int Arch Allergy Immunol*. 2016; 171:166-79.
  25. Kowalski M L, Ansotegui I, Aberer W, Al-Ahmad M, Akdis M, Ballmer-Weber B K, et al. Risk and safety requirements for diagnostic and therapeutic procedures in allergology: World Allergy Organization Statement. *World Allergy Org J*. 2016; 9(33):1-42.
  26. Zalewska-Janowska A, Spiewak R, Kowalski M L. Cutaneous Manifestation of Drug Allergy and Hypersensitivity. *Immunol Allergy Clin N Am*. 2017; 37: 165-81.



## GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA PARA EL TRATAMIENTO DE LA ANAFILAXIA ANAFILAXIA

### DEFINICIÓN:

- Es un síndrome clínico-humoral, siempre grave, caracterizado por una disminución del gasto cardiaco y de la presión arterial y que se acompaña de otros síntomas como frialdad de la piel, cianosis distal, taquicardia, oliguria y trastornos de la coagulación.
- Las definiciones de la WAO Guidelines, AAAAI/ACAAI Guidelines y EAACI Guidelines, la definen como un serio problema con peligro para la vida, generalizado y sistémico producto de una reacción de hipersensibilidad que ocurre desde minutos a unas pocas horas, después del contacto con el agente causal, con una presentación clínica severa resultado de la liberación de mediadores de las células mastocitos y basófilos.

### EPIDEMIOLOGÍA:

- Se describe una incidencia entre 30 a 950 casos por 100,000 personas por año es decir para un 0.05 % al 2.0 %.
- La prevalencia entre 50 a 2000 episodios por 100,000 personas por año. 1 de 3,500 en la población puede tener un episodio por año.
- Las causas mas frecuentes son los alimentos, las drogas y los venenos.
- El rango de mortalidad es bajo de 1 %, sin embargo el riesgo de muerte está incrementado si se padece de asma. Se ha observado un incremento en las hospitalizaciones en los últimos tiempos. De 0.5 % a 3.6 % de ingresos por 100,000. Esta se desarrolla de manera más rápida si hay trastornos de la vía aérea o de la circulación asociados a la piel y las mucosas.
- En Cuba, la causa de mayor significación son las drogas, dentro de ellas la penicilina en adultos y los alimentos en los niños.

### ETIOLOGÍA:

## PROTEÍNAS

- **Alimentos:** Mariscos, pescado, leche, otros.
- **Otros alimentos:** Fresas, chocolates, maní, otros.
- **Venenos:** Abejas, abejorros, avispas, serpientes.
- **Antibióticos:** Penicilina, Cefalosporinas, Cirpofloxacina, Vancomicina, otros.
- **Drogas anestésicas:** Vencuronio, Atracurium, otros.
- **Contrastes Iodados.**
- **Otras Drogas:** AINES, ACEI, vitamina K, Petidine, Acetazolamide, anestésicos locales, estreptokinasa, otras.
- **Pólenes:** Ambrosía.
- **Látex.**
- **Hormonas:** Insulina, ACTH, vasopresina, parathormona
- **Enzimas:** Tripsina, penicilinas
- **Proteínas humanas.**
- **Vacunas.**

## HAPTENOS Y OTRAS PROTEINAS DE BAJO PESO MOLECULAR

- **Antibióticos.** (Penicilina, Sulfas, Cefalosporinas, Tetraciclinas, Anfotericin B, Nitrofurantoina, Aminoglucósidos, Anestésicos locales, Salicilatos).
- **Vitaminas.** (Tiamina, Ac. fólico).
- **Polisacáridos.** (Dextrán, Hierro dextrana).

### OTRAS CAUSAS:

- **Otros medicamentos menos frecuentes:**
  - Drogas usadas en quimioterapia: cisplatinum, basiliximab, taxal, docetaxel.
  - Anticuerpos monoclonales: cetuximab, omalizumab.
  - Drogas del angioedema hereditario.
- **Ejercicio**
- **Idiopática**

### FACTORES DE RIESGO:

- **Edad:** Infancia, adolescencia y edad avanzada.
- **Embarazada.**
- **Enfermedades concomitantes:** Asma, enfermedades cardiovasculares,

**mastocitosis.**

- **Medicación concurrente.** Uso de Beta bloqueadores, uso de inhibidores de la ACE.
- **Ejercicio.**
- **Infecciones agudas.**
- **Stress emocional.**
- **Estado premenstrual.**
- **Ingestión de etanol.**
- **Ingestión de AINES.**

**ETIOPATOGENIA:**

Se describe que puede ser por:

- **MECANISMOS INMUNOLÓGICOS.**
- **MECANISMOS NO INMUNOLÓGICOS.**
- **IDIOPÁTICA.**

**MECANISMOS INMUNOLÓGICOS:****DEPENDIENTES DE IGE:**

- **Es una manifestación de hipersensibilidad tipo I generalizada que afecta a varios órganos de forma inmediata. La reacción es mediada por el anticuerpo IgE y ocurre rápidamente después de la administración en unos minutos (1-20 mts) del alérgeno causal pudiendo causar la muerte por obstrucción respiratoria o colapso vascular irreversible.**
- **Los alérgenos involucrados son medicamentos, alimentos, venenos, la picadura de insectos, en el transcurso de las pruebas cutáneas, con el uso de la inmunoterapia y en relación al látex.**
- **En un nuevo contacto con el alérgeno, este se combina con la IgE fija al mastocito y basófilos provocando la liberación de mediadores químicos como la histamina, PAF, leucotrienos y prostaglandinas, intervienen además células como eosinófilos, mastocitos y plaquetas así como los linfocitos Th.**
- **La anafilaxia está asociada con depresión del factor V y VII de la coagulación, así como del fibrinógeno, con un tiempo parcial de protrombina prolongado.**
- **Se presenta vasodilatación, edema, disminución de la presión diastólica sanguínea, broncoconstricción, hipertensión pulmonar y disminución de la compliance respiratoria y vascular.**

**INDEPENDIENTES DE IGE:****MECANISMOS NO INMUNOLÓGICOS:**

- **Activación de la célula mastocito.**

**CUADRO CLÍNICO:**

**Las manifestaciones generales, respiratorias y cutáneas son fundamentales.**

- **La reacción comienza minutos después de la exposición al alérgeno previa sensibilización.**
- **Los síntomas progresan de manera rápida, en minutos.**
- **Las manifestaciones dependen de la dosis, vías de administración, sensibilidad de las sustancias vasoactivas y del organismo.**
- **El paciente usualmente está ansioso.**

**MANIFESTACIONES GENERALES:** Ansiedad, prurito generalizado, sensación de hormigueo, adormecimiento de las extremidades, nerviosismo, taquicardia, piel fría, sudoración, polipnea, cianosis distal, caída de la tensión arterial, oliguria, desaparición del pulso, irritabilidad, indiferencia.

**MANIFESTACIONES RESPIRATORIAS:** Congestión nasal, rinitis, edema laríngeo y estridor, edema de glotis, broncoespasmo agudo, asma, insuficiencia respiratoria y muerte por asfixia.

**MANIFESTACIONES CUTÁNEAS:** Urticaria, angioedema, flushing, eritema, prurito cutáneo.

Se presentan en el 80 % de los pacientes.

**MANIFESTACIONES CARDIOVASCULARES:** Hipotensión arterial, taquicardia, shock, dolor constrictivo, angustia, sensación de muerte inminente, isquemia miocárdica, arritmias ventriculares y paro cardíaco.

**MANIFESTACIONES GASTROINTESTINALES:** Dolor abdominal, náuseas, vómitos y diarreas.

**MANIFESTACIONES GINECOLÓGICAS:** Dolor pélvico.

**DIAGNÓSTICO:**

**El diagnóstico se realiza por el reconocimiento de los síntomas y signos que ocurren tras minutos u horas después**

**de la exposición: multisistémica y de rápida progresión.**

**CONSIDERARLA ANTE LA PRESENCIA DE LOS 3 CRITERIOS SIGUIENTES:**

- Rápida progresión de los síntomas.
- Cambios cutáneos o mucosos: Urticaria, angioedema, flushing.
- Afectación de las vías aéreas, problemas de la circulación.

**ADEMÁS:**

- La exposición a uno de los alérgenos conocidos por el paciente.

**TENER EN CUENTA:**

- Los cambios en la piel y mucosas pueden ser leves o estar ausente en el 20 % de los pacientes.
- Pueden presentarse manifestaciones gastrointestinales: vómitos, dolor abdominal , incontinencia.



**ANAMNESIS:**

- La anamnesis a familiares y pacientes es de vital importancia para el diagnóstico.
- Averiguar cuadros anteriores.
- Antecedentes atópicos familiares.
- Antecedentes atópicos personales.
- Administración de medicación actual.
- Antecedentes de picadura de insecto.
- Uso de vacunas.
- Realización de test cutáneos.
- Ingestión de alimentos sospechosos.

**LABORATORIO:**

**MARCADORES BIOLÓGICOS:**

- Medición de triptasa sérica.
- Medición de histamina sérica.
- Dosificación de IgE específica.

**DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL:**

Muchas entidades pueden diferenciarse en relación a la anafilaxia.

- Asma aguda.
- Urticaria aguda.
- Ataques de ansiedad o pánico.
- Infarto agudo del miocardio.
- Tromboembolismo pulmonar.
- Shock de otra etiología: Séptico.

**TRATAMIENTO:**

**(CBMC): Existencia en Cuadro Básico de Medicamentos en Cuba**

**TRATAMIENTO PREVENTIVO:**

- Debe evitarse siempre el alérgeno causal.
- Adecuado estudio y profilaxis.
- El paciente debe portar en sus documentos una **TARJETA DE ALERGIA A MEDICAMENTOS** donde se informa el agente y la manifestación presentada.
- En casos graves el paciente debe portar un **SET MEDICAMENTOSO DE URGENCIA**. Se prescribe epinefrina IM por autoinyección.
- Se debe orientar en cuanto a medicamentos y alimentos sospechosos.
- Se debe tener cuidado con las reacciones cruzadas a otros fármacos. (Penicilina y Sulfas).
- Los centros donde se administran medicamentos parenterales, se realizan test cutáneos o procederes de inmunoterapia deben tener personal adiestrado y **SET DE EMERGENCIA**.

**TRATAMIENTO INESPECÍFICO:**

**TRATAMIENTO DE PRIMERA LÍNEA:**

**POSICIÓN:**

- Paciente en posición supino, semireclinado si tiene disnea o vómitos, ligeramente elevación de las piernas (elevación ligera de las piernas sin llegar al Trendelenburg). La embarazada en decúbito lateral izquierdo.

**EPINEFRINA:**

- Epinefrina acuosa diluida (1:1000): 0.2-0.5ml (0.01 ml x kg) c/5min o menos Vía IM en cara anterolateral del muslo. (CBMC)

**-Preferir el uso de la epinefrina por vía intramuscular por su corto**

**periodo de inicio de acción en relación a su uso por vía subcutánea.**

**-La epinefrina previene la liberación masiva de mediadores y revierte los efectos de la anafilaxia en los órganos diana.**

**-No hay contraindicaciones absolutas para la administración de la epinefrina en la anafilaxia.**

## **OXÍGENO**

**-Todos los pacientes con hipotensión.**

**-Todos los pacientes con saturación de O<sub>2</sub><95%.**

**-Todos los pacientes que requieran más de una dosis de epinefrina.**

**-Se recomienda su uso con máscara facial.**

**-Comenzar con 6-8L/min.**

## **FLUIDOS ENDOVENOSOS:**

**-Si hipotensión (TAS<100 mmHg) que no haya respondido a la primera dosis de epinefrina.**

**-En caso de shock.**

**-10 % de las anafilaxias que no son reversibles con epinefrina.**

**-Administrar cristaloides, de elección solución isotónica NaCl (0,9%): 5-10ml/kg (primeros 10 minutos) y 20-30 ml/kg (primera hora).**

**-Si no es posible establecer una vía venosa central o periférica usar la vía intraósea para la administración de fluidos.**

## **MEDICACIONES ADICIONALES A CONSIDERAR:**

- **Beta 2 agonistas en aerosol: Salbutamol (0,5%): 0.15mg/kg/dosis diluido en 3ml de NaCl 0,9%, administrar hasta 3 dosis cada 20 minutos en la primera hora. (CBMC)**

- **Epinefrina uso en bolo EV (1:10000): 10-20mcg(0,1-0,2ml). Repetir el bolo si es necesario. (CBMC)**
- **Vasopresores (Dopamina) en casos de hipotensión refractaria: 10mcg/kg/min. (CBMC)**
- **Glucagón:1-5 mg EV (En casos de tratamiento con beta bloqueadores). (CBMC)**

## **TRATAMIENTO DE SEGUNDA LÍNEA:**

### **ANTIISTAMÍNICOS:**

- **Solo alivian el prurito y los edemas, pero no deben retrasar el uso de la Epinefrina.**
- **Difenhidramina (20mg-2ml):1-2 mg/kg (EV). (CBMC) y Ranitidina (50mg-2ml):1 mg/kg (IM). (CBMC)**

### **CORTICOESTEROIDES:**

- **Nunca sustituyen la Epinefrina, su inicio de acción de 4-6 horas posterior a su administración limitan su utilidad en el tratamiento de la anafilaxia.**
- **Considerar en casos de historia de asma o anafilaxia idiopática.**
- **Sus beneficios no están demostrados para la prevención de la severa reacción bifásica.**

## **TRATAMIENTO EN CASO DE ANAFILAXIA REFRACTARIA:**

- **Intubación.**
- **Ventilación.**
- **Vasopresores.**
- **Expansores de volumen.**
- **Glucagón.**
- **Anticolinérgicos. Atropina.**

## **TRATAMIENTO EN CASO DE ANAFILAXIA DURANTE UN TEST CUTÁNEO:**

- **Los test cutaneos intradérmicos o test para venenos o medicamentos pueden causar anafilaxia. Pueden ser la sensibilización para posterior anafilaxia a alimentos o medicamentos.**
- **Torniquete proximal. (En el brazo del test)**
- **Epinefrina acuosa diluida 1:1000 a 0.1-0.2 ml subcutáneo en el sitio de la puntura. (CBMC)**
- **Epinefrina acuosa diluida al 1:1000 5ml c/5 a 10 mts IV. (En cuadros severos). (CBMC)**

- **Traslado de inmediato a Unidad de Atención al Grave. (SIUM) (CÓDIGO ROJO)**
- **Monitoreo de los cuidados: Observación como mínimo de 4 horas. Si compromiso respiratorio o cardiovascular de 8 a 10 horas.**

#### **LO ESENCIAL EN EL TRATAMIENTO INICIAL:**

- **Tener un fácil protocolo establecido para seguir. Buscar la posible causa.**
- **Inyectar Epinefrina prontamente por vía intramuscular.**
- **Canalizar vena e iniciar con solución salina 0.9 % por vía intravenosa.**
- **Posición confortable del paciente: en decúbito supino, semireclinado con leve elevación de las piernas.**
- **Proveer suplemento de oxígeno.**
- **Considerar a los glucocorticoides como tratamiento de segunda línea.**
- **Resucitación.**
- **Monitoreo.**
- **Llamado de ayuda al SIUM.**

#### **BIBLIOGRAFÍA**

1. Pérez M L, Ortega A, Macías V. Guías de consulta. Manejo y Prevención de Variadas Enfermedades Alérgicas. Cienfuegos: Editorial Damují; 2003.
2. Pérez-Pacaréu M L. Manual de Laboratorio en Alergología. Técnicas in vivo. Cienfuegos: Editorial Damují; 2004.
3. Soar J, Pumphrey R, Cant A, Clarke S, Cobertt A, Dawson P, et al. Emergency treatment of anaphylactic reactions. Guidelines for healthcare providers Working Group of the Resuscitation Council (UK). Resuscitation. 2008; 77: 157 - 69.
4. Lieberman P, Nicklas RA, Oppenheimer J, Kemp SF, Lang DM, Bernstein DI, et al. The diagnosis and management of anaphylaxis practice parameter: 2010 update. J Allergy Clin Immunol. 2010; 126: 477-80.
5. Simons FER, for the World Allergy Organization: World Allergy Organization survey on global availability of essentials for the assessment and management of anaphylaxis by allergy/immunology specialists in healthcare settings. Ann Allergy Asthma Immunol. 2010; 104: 405-12.
6. Golden D B, Moffitt J, Nicklas R A, Freeman T, Graft D F, Reisman R E, Tracy J M. Stinging insect hypersensitivity: A practice parameter update 2011. J Allergy Clin Immunol. 2011, 127: 852-54.
7. Sole D, Ivancevich J C, Sánchez-Borges M. Anaphylaxis in Latin America: a report of the online Latin American Survey on Anaphylaxis (OLASA). Clinics (Sao Paulo). 2011; 66:943-47.
8. Abbas A K, Lichtman A H, Pillai S. Respuestas inmunitarias dependientes de la IgE y enfermedades alérgicas. En: Inmunología celular y molecular 7ma ed. Madrid: Elsevier; 2012. p. 425-44.
9. Abbas A K, Lichtman A H, Pillai S. Técnicas de laboratorio usadas con frecuencia en inmunología Inmunología celular y molecular 7ma ed. Madrid: Elsevier; 2012. p. 513-26.
10. Boyle R J, Elremeli M, Hockenhull J, Cherry M G, Bulsara M K, Oude D M, Elberink JN. Venom immunotherapy for preventing allergic reactions to insect stings. Cochrane Database Syst Rev. 2012, 10: CD008838.
11. Cardona V. La anafilaxia y el choque anafiláctico. In: Zubeldía J M, Baeza M L, Jáuregui I and Senent C J. Libro de las enfermedades alérgicas de la fundación BBVA. Bilbao: Fundación BBVA; 2012. p.323-28.
12. Lotvall J, Pawankar R, Wallace DV, Akdis CA, Rosenwasser L J, Weber R W, et al. On behalf of the AAAAI, the ACAAI, the EAACI, and the WAO: We call for iCAALL: International Collaboration in Asthma, Allergy and Immunology. J Allergy Clin Immunol. 2012; 129:904-905.
13. Mertes P M, Demoly P, Malinovsky J M. Complicaciones anafilácticas. EMC - Anestesia-Reanimación. 2012; 38(3): 1-18
14. Park H, Kim S. Factors associated with shock in anaphylaxis. Am J Emerg Med. 2012; 30 (9): 1674-78.
15. Simons FE, Arduzzo LR, Bilo M B, Dimov V, Ebisawa M, El-Gamal Y M, et al. For the World Allergy Organization: 2012 update: World Allergy Organization Guidelines for the assessment and management of anaphylaxis. Curr Opin Allergy Clin Immunol. 2012; 12: 389-99.
16. Simons E, Sicherer S H, Simons FE. Timing the transfer of responsibilities for anaphylaxis recognition and use of

- an epinephrine auto-injector from adults to children and teenagers: pediatric allergists' perspective. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2012; 108:321-325.
17. Worm M, Edenharter G, Rueff F, Scherer K, Pfohler C, Mahler V, et al. Symptom profile and risk factors of anaphylaxis in Central Europe. *Allergy.* 2012; 67:691-698.
  18. Borzova E, Grattan CE. Urticaria, angioedema and anaphylaxis. In: Rich R R, Fleisher T A, Shearer W T, Schroeder H W, Frew A U, Weyand C M, editors. *Clinical immunology: Principles and Practice.* Washington: Elsevier Saunders; 2013. p. 506-21.
  19. Renaudin JM, Beaudouin E, Ponvert C, Demoly P, Moneret-Vautrin D-A. Severe drug induced anaphylaxis: analysis of 333 cases recorded by the Allergy Vigilance Network from 2002 to 2010. *Allergy.* 2013; 68: 929-937.
  20. Rudders S A, Clark S, Wei W, Camargo CA. Longitudinal study of 954 patients with stinging insect anaphylaxis. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2013; 111:199-204.
  21. Schwartz L B. Anafilaxia sistémica, alergia a los alimentos y alergia a las picaduras de los insectos. In: Cecil y Goldman. *Tratado de medicina interna.* Madrid: Elsevier; 2103.p. 1637-42.
  22. Simons E. Anaphylaxis: the acute episode and beyond. *BMJ.* 2013; 346: f602.
  23. Wills-Karp M, Lewkowich I. Immunology Mechanisms of Allergic Disorders. In: Paul WE, editors. *Fundamental immunology.* Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2013. p. 1113-53.
  24. Aun M. Anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2014; 2: 414-20.
  25. Banerji A, Rudders S, Clark S, Wei W, Long A, Camargo C. Retrospective study of drug-induced anaphylaxis treated in the emergency department or hospital: patient characteristics, management, and 1-year follow-up. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2014; 2: 46-51.
  26. Brown SA, Kemp S F, Lieberman P L. Anaphylaxis. In: Adkinson N F, Bochner B F, Burks A W, Busse W W, Holgate S T, Lemanske R F, O'Hehir R E. eds. In: *Middleton's: Allergy: Principles and Practice.* 8ed. ed. Philadelphia, PA: Elsevier Mosby; 2014.p. 77.
  27. Campbell R L, Li JT, Nicklas R A, Sadosty A T. Emergency department diagnosis and treatment of anaphylaxis: a practice parameter. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2014; 113: 599-608.
  28. Chapel H, Haeney M, Misbah S, Snowden N. *Essentials of Clinical Immunology.* 6<sup>th</sup> ed. UK: Wiley Blackwell; 2014.
  29. Faria E. Anaphylaxis. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2014; 24(1): 40-8
  30. Ma L. Anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol.* 2014; 133(4):1075-83.
  31. Sicherer S H, Sampson H A. Anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol.* 2014; 133: 291-307.
  32. Simons F E, Arduoso R F, Biló M B, Cardona V, Motohiro E, El Gamal Y M, et al. International consensus on (ICON) anaphylaxis. *World Allergy Org J [Internet].* 2014 [citado 10 Mar 2014];7(9):[aprox. 19 p]. Disponible en: <http://www.waojournal.org/content/7/1/9>
  33. Wood RA, Camargo CA, Lieberman P, Sampson HA, Schwartz LB, Zitt M, et al. Anaphylaxis in America: The prevalence and characteristics of anaphylaxis in the United States. *J Allergy Clin Immunol.* 2014; 133: 461-7.
  34. Worm M. First European data from the network of severe allergic reactions (NORA). *Allergy.* 2014; 69: 1397-1404.
  35. Castells M C. Anaphylaxis to Chemotherapy and Monoclonal Antibodies. *Immunol Allergy Clin N Am.* 2015; 35: 335-48.
  36. Galvao V R, Castells M C. Hypersensitivity to biological agents—updated diagnosis, management, and treatment. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2015; 3: 175-85.
  37. Greenberger P A. Fatal and Near-fatal Anaphylaxis Factors That Can Worsen or Contribute to Fatal Outcomes. *Immunol Allergy Clin N.* 2015; 35: 375-86.
  38. Lieberman P, Nicklas R A, Randolph C, Oppenheimer J, Bernstein D, Bernstein J, et al. Anaphylaxis: a practice parameter update 2015. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2015; 115: 341-84.
  39. Ramírez R H, Cardona R. Anafilaxia. In: Rojas W, Anaya J M, Aristizábal B, Cano L E, Gómez L M, Lopera D. *Inmunología*

- de Rojas. 17ma ed. Medellín: Colombia Médica; 2015. p. 423-31.
40. Gönül M, ÖzenergünBittacı A, Ergin C. Omalizumab-induced triphasic anaphylaxis in a patient with chronic spontaneous Urticaria. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2016; 30(11):135-36.
41. Kowalski M L, Ansotegui I, Aberer W, Al-Ahmad M, Akdis M, Ballmer-Weber B K, et al. Risk and safety requirements for diagnostic and therapeutic procedures in allergology: World Allergy Organization Statement. World Allergy Org J. 2016; 9(33): 01-42.
42. Omalizumab-induced triphasic anaphylaxis in a patient with chronic spontaneous urticaria. Letters to the Editor. JEADV. 2016;30:e109-e174.



#### REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS