FACULTAD DE MEDICINA
UNIVERSIDAD DE CHILE

UNIVERSIDAD DE CHILE

BASES DE LA MEDICINA CLÍNICA

Unidad 9:
INMUNOLOGÍA

Tema 9.1:
ENFERMEDADES ALÉRGICAS

Dra. Paula Duarte J.

auladigital
Medichi
Red de aprendizaje digital

Rinitis Alérgica

Rinitis alérgica (RA) se define como la inflamación de la mucosa nasal mediada por IgE y desencadenada por la exposición nasal a un alérgeno.

Se caracteriza por la presencia de síntomas nasales como prurito, estornudos, rinorrea (principalmente serosa) y congestión nasal. Más del 50% de los pacientes presentan síntomas oculares como prurito y epífora.

Según datos recopilados por ARIA (Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma) su prevalencia es de 30% a nivel mundial e iría en aumento.

Diversos estudios han logrado establecer un vínculo importante entre RA y el desarrollo de asma, acuñando el concepto de *¨vía aérea común¨*, concepto que se ve avalado por datos estadísticos que muestran que países con alta prevalencia de RA (25-35%) presentan una elevada prevalencia de asma de 10-25%. Además la prevalencia de asma en paciente sin RA es menor al 2% versus un 10-40% de asma encontrada en pacientes con este diagnóstico.

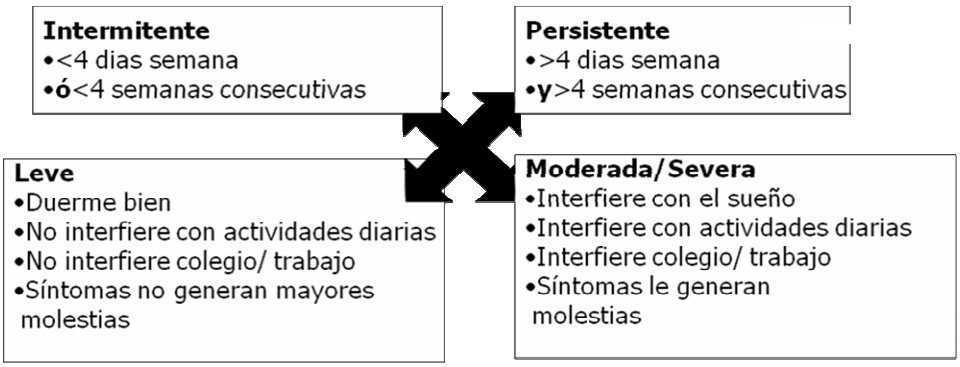
Diversas investigaciones han demostrado que los pacientes con RA persistente poseen alteraciones espirométricas, aún sin haber desarrollado síntomas de asma y desde etapas iniciales de la enfermedad.

Si bien aún no existe consenso en que el tratamiento de la RA incida en la evolución del asma, si se ha establecido que mientras más severa es la RA, más severa y con mayores requerimientos de corticoides inhalatorios cursa el asma, de manera que en lo posible, se debe establecer un tratamiento conjunto para ambas enfermedades alérgicas.

De acuerdo a lo señalado y siguiendo las recomendaciones de ARIA todo paciente con RA persistente debe ser evaluado para asma, todo paciente asmático debe tener una evaluación de la vía aérea superior y debe buscarse una estrategia de tratamiento combinado de la vía aérea superior e inferior para lograr una mayor eficacia y seguridad.

Clasificación de la Rinitis Alérgica

Según el tiempo de evolución de los síntomas y el grado de interferencia con las actividades diarias, la rinitis se clasifica en Intermitente, Persistente, Moderada o Severa.



Diagnóstico

Clínica

Anamnesis

El diagnóstico de la RA es fundamentalmente clínico y se basa en la presencia de síntomas nasales:

- rinorrea acuosa anterior
- estornudos en salva, especialmente matinales
- prurito y bloqueo nasal (congestión)
- además, el 60% de los pacientes presentan síntomas oculares como epifora, prurito e inyección conjuntival

También debe considerar datos acerca de:

- Edad de inicio de los síntomas
- Época del año en la que se presentan (persistentes o en un periodo en particular)
- Síntomas diarios, semanales
- Interferencia con las actividades diarias
- Uso de medicamentos y su respuesta
- Actividad que el paciente desempeña y sus condiciones ambientales, tanto laborales como en el hogar
- Presencia de tos al dormir, al reírse o con la actividad física, que pueda indicar algún componente bronquial
- Comorbilidades (sinusitis, asma, migraña)
- Antecedentes personales de otros cuadros alérgicos como Dermatitis atópica, Asma Bronquial, Alergia Alimentos, Alergia a fármacos, Alergia veneno Himenópteros
- Antecedentes familiares de atopia

Existen ciertos síntomas que deben hacer pensar en otra etiología:

- síntomas unilaterales
- congestión nasal como único síntoma
- rinorrea mucopurulenta
- descarga posterior
- dolor nasal
- epistaxis recurrente
- anosmia
- pólipos nasales

Examen Físico

Se basa en la búsqueda de signos relacionados con atopia

- Piel más bien pálida y seca
- Eczema
- Queratosis Pilar
- Pliegue de Dennie Morgan

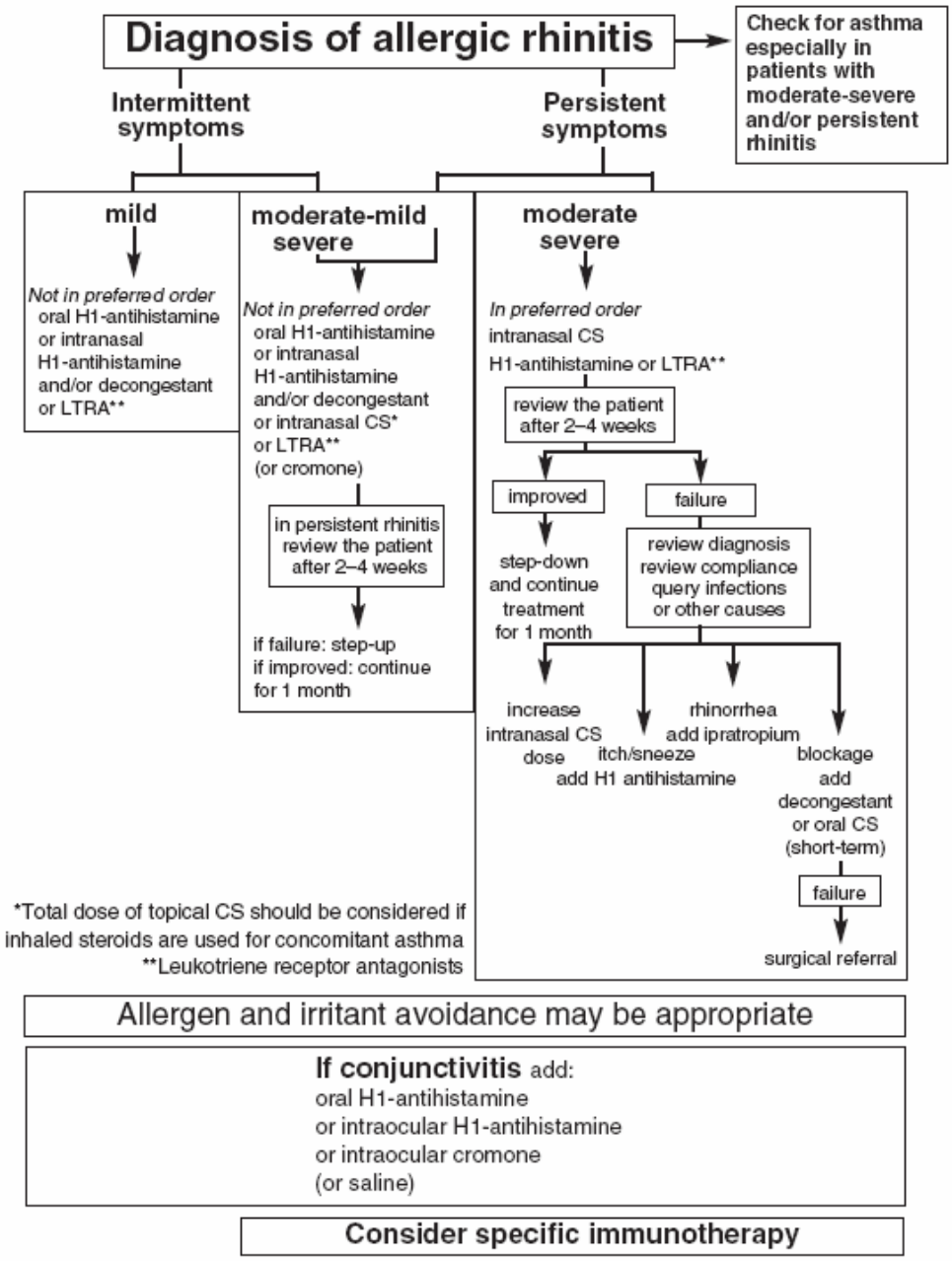
Y de otros que evidencien el compromiso de los órganos target

- Inyección conjuntival, edema y eritema palpebral
- Saludo alérgico (arruga nasal persistente en el dorso de la nariz, es más frecuente en niños)
- Eritema faríngeo
- **Rinoscopía anterior:** realizada con un otoscopio manual o con una lámpara frontal y espéculo nasal brinda gran utilidad diagnóstica. Permite visualizar el tercio anterior de la vía aérea nasal que en este caso se aprecia pálida, con cornetes inferiores y medios típicamente pálidos e hipertróficos y con la presencia de secreción serosa de variada intensidad. Ayuda a descartar la presencia de pólipos nasales

Laboratorio

1. Hemograma-VHS: apoya el diagnóstico la presencia de eosinofilia periférica, si bien las cifras son más bien discretas. Un número de eosinófilos normales no descarta el diagnóstico de RA.
   La leucocitosis, desviación izquierda y VHS elevadas son de utilidad al momento de descartar otras etiologías, especialmente infecciosa.
2. Eosinófilos Nasales: de gran utilidad, se consideran diagnósticas cifras mayores a un 10%. Del mismo modo cifras de 30% y más, en conjunto con otros síntomas hacen necesario plantear el diagnóstico de NARES (Rinitis eosinofílica no alérgica) e Intolerancia a la Aspirina.
3. Prick Test Inhalantes: fundamental en el diagnóstico etiológico de la RA. Es importante recordar que un Prick (+) a un alérgeno, sólo indica sensibilización, es decir, la presencia de moléculas de IgE unidas a receptores en la membrana de los mastocitos de la piel. Para que ese alergeno sea considerado un agente etiológico, debe existir correlación entre la presencia de síntomas y la exposición a este alérgeno. Es por esto que para interpretar de manera correcta este tipo de pruebas cutáneas es necesario conocer el calendario alergológico de la región que habita el paciente y la existencia de algún tipo de alérgeno en particular que pueda ser responsable de los síntomas y que no haya sido incluído en la batería habitual
4. IgE total y específica: la primera carece de utilidad diagnóstica y la segunda se utiliza sólo en aquellos casos en que es difícil realizar pruebas cutáneas, ejemplo: dermografismo, imposibilidad de suspender antihistamínicos y en las que es necesario establecer un diagnóstico etiológico preciso como en el caso de la inmunoterapia.
5. Pruebas de función pulmonar: deben efectuarse en todo paciente con diagnóstico de RA persistente o en caso que presenten sibilancias recurrentes, tos y sibilancias durante el ejercicio y tos nocturna.
   Las alteraciones espirométricas encontradas en estos pacientes dependen del tiempo de evolución de la RA. El primero en afectarse es el $FEF_{25-75,}$ seguido por el VEF_1 y la CVF. El FEF_{25-75}, es considerado un predictor más sensible que el VEF_1 para la obstrucción crónica de la VA. Su alteración se relaciona con la persistencia de las sibilancias en niños asmáticos alérgicos. Ambos parámetros pueden alterarse en pacientes con RA, incluso sin haber presentado síntomas.
6. TAC cavidades perinasales: en el caso de sospecha de sinusitis aguda y crónica, mucho más frecuente en este tipo de pacientes. Además permite descartar la presencia de anormalidades anatómicas y de pólipos nasales.

Tratamiento



La inmunoterapia alergeno específica consiste en la administración de un alergeno en dosis gradualmente crecientes, buscando desarrollar un cambio en la respuesta inmune que lleve a tolerancia. Debe llevarse a cabo en un medio hospitalario con monitorización de parámetros como FC, PA, PEF, examen físico pulmonar y de piel durante, a lo menos, 40 min de haber sido administrada.

La inmunoterapia ha demostrado ser una terapia segura y costoefectiva más beneficiosa que el tratamiento sintomático, debido a que disminuye más eficazmente la progresión de la RA hacia un cuadro más severo y el desarrollo de asma en niños

portadores de RA. Además, previene nuevas sensibilizaciones y tiene un efecto a largo plazo una vez que se ha suspendido.

Este tipo de tratamiento ha demostrado ser eficaz en el caso de RA por pólenes de pastos, árboles, malezas y dermatofagoides. El tiempo que dura la terapia varía entre los 3-5 años, debiendo efectuarse una buena selección de los pacientes a quienes se les indica.

La inmunoterapia posee contraindicaciones absolutas que son: pacientes hipertensos o cardiópatas usuarios de beta-bloqueadores (hacen reacciones sistémicas más severas y resistentes a tratamiento), pacientes coronarios, inmunodeficientes, portadores de enfermedades malignas, asma descontrolada (PEF ≤ 70%) o de difícil manejo y pacientes portadores de enfermedades psiquiátricas.

Asma

Se define como una enfermedad inflamatoria crónica de la vía aérea en la que participan numerosos elementos celulares. Esta inflamación crónica lleva a una hiperreacividad bronquial y obstrucción generalizada reversible de la vía aérea que ocasiona episodios recurrentes de sibilancias, tos y disnea, cediendo en forma espontánea o frente al uso de medicamentos.

Se estima que a nivel mundial existen 300 millones de personas afectadas y que la prevalencia global variaría entre un 1-18% de la población en diferentes países.

Existen factores predisponentes y precipitadores de asma. Los primeros se encuentran asociados a factores propios del huésped (suceptibilidad genética, obesidad, género) y los segundos a factores ambientales (exposición a alergenos intra y extradomiciliario, infecciones, humo tabaco, exposiciones laborales y la dieta).

Polimorfismos en el gen de algunas interleukinas (IL-13) y metaloproteinasas (ADAM33) que se relacionan, respectivamente, con una mayor producción de IgE y aumento en la actividad de fibroblastos durante el fenómeno de remodelación, han sido identificados en pacientes con asma. Del mismo modo, pacientes asmáticos fumadores presentan un incremento en el nivel de argininasa I, molécula que participa en al síntesis de colágeno y remodelación de la vía aérea.

La sensibilización al acaro del polvo de habitación es un factor de riesgo importante en el desarrollo de asma. La exposición continua a dermatofagiodes genera un fenómeno inflamatorio persistente que lleva a un empeoramiento de la función respiratoria. Este fenómeno recibe el nombre de *inflamación mínima persistente* e influye en la aparición de los cambios propios de la remodelación. Esto queda de manifiesto en el hecho que la sensibilización a dermatofagoides se relaciona más fuertemente con la caída del FEF_{25-75} y del VEF_1 bajo el 80% del predicho que la sensibilización a otros aeroalergenos como pólenes.

En cuanto a la participación de las infecciones en el desarrollo de asma, un estudio realizado en pacientes de 5 años de edad con diagnóstico de sibilancias recurrente y sensibilización temprana a aeroalergenos (antes 2 años) demostró que cerca del 30% presentaba el antecedente de infecciones febriles del tracto respiratorio bajo, ya sea por rinovirus o VRS, antes del año de vida. De igual forma, la bronquiolitis por VRS se asocia significativamente al desarrollo de asma a los 7 años de edad.

Diagnóstico

Anamnesis

El diagnóstico de asma se basa en la presencia de episodios de disnea, tos y sibilancias, ya sean permanentes o estacionales. Se debe preguntar por factores precipitantes (infecciones, ejercicio, la risa, exposición a alérgenos, ambiente laboral), acción de irritantes (humo del tabaco, olores fuertes), presencia de síntomas nocturnos, consultas SU y las medidas que ayudan al alivio de los síntomas, especialmente la respuesta farmacológica. Antecedentes personales y familiares de atopia, especialmente el diagnóstico de RA persistente y el tiempo de evolución.

Se debe indagar acerca de crisis obstructivas en relación al consumo de AINEs que hagan sospechar el diagnóstico de Asma inducida por Aspirina (AIA). Este cuadro se presenta en el 8-20% de los pacientes con diagnóstico de asma. Afecta principalmente a mujeres con diagnóstico de asma corticodependiente moderada a severa, con antecedente de rinitis de inicio tardío (tercera a cuarta década de la vida), frecuentemente en realción a un cuadro viral y asociada a poliposis nasosinusal. Cerca del 10% de este tipo de pacientes puede, además, presentar descompensación de su asma en relación al consumo de alimentos o administración de fármacos que contienen sulfitos.

Examen Físico

Debido a que el asma es una enfermedad cuyos síntomas son variables el examen físico pulmonar puede ser totalmente normal. El hallazgo más frecuente es la presencia de sibilancias que pueden ser auscultadas muchas veces sólo frente a una espiración forzada. No se debe olvidar buscar estigmas de atopia y la rinoscopia anterior en busca de signos de RA. En pacientes con una crisis severa puede encontrarse disnea, dificultad para hablar, sudoración, taquicardia, polipnea y cianosis, con uso de musculatura accesoria. El examen pulmonar puede ser normal debido a una obstrucción severa de la vía aérea reduce el flujo de aire y no se encuentran sibilancias

Laboratorio

Se basa en la medición de los volúmenes pulmonares, su variabilidad y reversibilidad, entregando información valiosa para determinar la severidad del asma. Los métodos utilizados son la espirometría y la flujometría. La espirometría permite medir el flujo aéreo y su reversibilidad a través de la medición del VEF1 (volumen espiratorio forzado), CVF (capacidad vital forzada) y la mejoría de estos parámetros luego del uso de broncodilatadores. Los valores se encuentran predeterminados de acuerdo al género, talla y edad. La flujometría puede ser realizada por el paciente en su domicilio. Permite la valoración del PEF (peak de flujo espiratorio), que ayuda a determinar la variabilidad del flujo en el tiempo y por lo tanto, evaluar la terapia.

El Test de metacolina determina la hiperreactividad bronquial, se indica en pacientes con clínica sugerente cuya espirometría es normal. La RA, la Fibrosis Quística y el EPOC pueden por sí solas alterar el resultado de este Test.

Clasificación

El asma se clasifica por grado de severidad y características clínicas antes de iniciar tratamiento

Intermitente	Persistente Leve	Persistente Moderada	Persistente Severa
Síntomas <1 vez semana	Síntomas más 1 vez semana, menos 1 vez día	Síntomas diarios	Síntomas diarios
Exacerbaciones corta duración	Exacerbación afecta actividad y sueño	Exacerbación afecta actividad y sueño	Exacerbaciones frecuentes
	Síntomas nocturnos más 2 veces mes	Síntomas nocturnos más 1 vez semana	Síntomas frecuentes asma nocturna
		Uso diario β_2 agonistas acción corta	Limitación actividad física
VEF1 o PEF≥80%	VEF1 o PEF≥80%	VEF1 o PEF 60-80%	VEF1o PEF≤60%
Variabilidad VEF1 o PEF < 20%	Variabilidad VEF1 o PEF < 20%	Variabilidad VEF1 o PEF >30%	Variabilidad VEF1 o PEF >30%

Tratamiento

	Controlada (todas las siguientes)	Parcialmente controlada (cualquiera siguientes)	No controlada
Síntomas en el día	*Dos o menos veces por semana*	*Más de dos veces por semana*	*Tres o más características asma parcialmente controlada*
Limitación actividades	Ninguna	Alguna	
Síntomas nocturnos	Ninguna	Alguna	
Necesidad tratamiento rescate	Dos o menos por semana	Más de dos veces por semana	
VEF1-PEF	Normal	< 80% predicho	
Exacerbaciones	Ninguna	Una o más al año	

	PASO 1	PASO 2	PASO 3	PASO 4	PASO 5
		AGONISTA B2 A NECESIDAD			
Primera opción Tratamiento		GCI Dosis bajas	GCI dosis bajas más B2 acción larga	GCI dosis moderadas-altas	GC oral
			<6 años GCI dosis moderada	más B2 acción larga	
		Antileucotrieno	GCI dosis moderadas	Antileucotrieno	Ac anti-IgE
Otras opciones			GCI dosis bajas más antileucotrieno	Teofilina liberación lenta	
			GCI dosis bajas Más teofilina liberación lenta		

Nivel de control	Tratamiento
Controlado	Mantener y encontrar el paso de control más bajo
Parcialmente controlada	Considerar subir paso de control
No controlada	Subir paso de control hasta controlar síntomas
Exacerbación	Tratar la exacerbación

GINA (Global Initiative for Asthma) propone que los pacientes en los que se ha efectuado el diagnóstico de asma comiencen su tratamiento en el paso 3 y desde ahí según el control de los síntomas que se logre, el tratamiento se irá escalando o desescalando.

Inmunoterapia

La utilidad de la inmunoterapia alergeno específica en el tratamiento del asma ha sido más controvertida debido a los reportes de pacientes fallecidos en la década del 70. Sin embargo, un meta-análisis de estudios realizados entre 1954-1998 confirman su efectividad en el tratamiento del asma bronquial, reduciendo la severidad de los

síntomas, la dosis de los fármacos usados y la HRB específica e inespecífica comparada con placebo.

La SIT como tratamiento de asma tendría un mejor efecto en asma estacional por pólenes de pastos y árboles que en asma persistente. Faltan estudios en esta materia, especialmente, comparando SIT v/s terapia convencional.

Alergia Alimentaria

La alergia alimentaria (AA) corresponde a una reacción adversa inmunológicamente mediada frente a antígenos alimentarios, desencadenada por anticuerpos del tipo IgE o mediada por células (linfocitos)

Constituye la primera manifestación clínica de alergia, por lo que su diagnóstico y manejo precoz y adecuado serán vitales para evitar el posterior desarrollo de RA y asma (Marcha Alérgica).

Los cuadros clínicos varían desde manifestaciones de piel (urticaria, angioedema, dermatitis atópica), pasando por los gastrointestinales (RGE, diarrea, cólicos, entre otros) y respiratorios (RA, Asma), de acuerdo sea la edad del paciente.

Los alergenos involucrados se modifican según la edad. El huevo, la leche y el maní son los alergenos más importantes en la infancia, mientras que el maní, mariscos y pescados lo son en la edad adulta.

A pesar de ser una patología recientemente conocida, su diagnóstico va en aumento. La prevalencia en la edad pediátrica varía entre el 6-8%, mientras que en adultos alcanzaría el 2%. Un factor importante en el desarrollo de AA es el antecedente de enfermedades alérgicas en familiares de primer grado. El riesgo de AA en niños con un familiar en primer grado afectado es de 20-30%, porcentaje que se eleva a 40-50% si el antecedente afecta a dos de ellos.

Clasificación Reacciones Adversas Alimentos

Se define como Reacción Adversa a un alimento a cualquier reacción no esperada frente a la ingestión de un alimento o aditivo. Pueden clasificarse en *tóxicas y no tóxicas*. Las primeras pueden ocurrir en cualquier individuo, por ejemplo, como sucede frente a la ingestión de alimentos en descomposición.

Las reacciones adversas *no tóxicas* se dividen a su vez, en inmunológicamente mediadas, es decir, en las que existe un mecanismo de hipersensibilidad involucrado y corresponden a las AA verdaderas. El otro grupo no son mediadas inmunológicamente, se conocen con el nombre de *Intolerancias* y son las reacciones adversas más frecuentemente encontradas.

Las reacciones de Intolerancia pueden ocurrir en tres diferentes situaciones:

- Frente al consumo de alimentos ricos en aminas vasoactivas como tiramina (quesos añejos) o histamina (espinacas, pescados, chocolates, plátano)
- En relación a la ingestión de alimentos que inducen la liberación de histamina (chocolate, tomate)

- En pacientes susceptibles, por ejemplo, los síntomas abdominales que se presentan con el consumo de lácteos en pacientes con déficit de lactasa.

Las dos primeras situaciones reciben el nombre de *pseudoalergias alimentarias* y pueden verse (aunque no en un 100%) en personas portadoras de una alteración de la deaminoxidasa, enzima que se ubica a nivel intestinal y que actúa en la metabolización de la histamina.

Manifestaciones Clínicas AA

Las manifestaciones clínicas de la AA pueden darse frente a la ingestión (90%), contacto o inhalación de un alimento, afectando la piel, el tracto G-I, sistema respiratorio o produciendo cuadros generalizados de tipo anafiláctico.

Los síntomas cutáneos, en particular la Dermatitis Atópica y los síntomas G-I son mucho más frecuentes en niños. Los cuadros sistémicos, tipo anafilaxia, se ven fundamentalmente hacia la adolescencia y adultez. Si bien, una AA puede manifestarse con síntomas respiratorios, no es lo más frecuente y cuando se presentan, van acompañados con síntomas en otro sistema.

De acuerdo a un estudio francés, los síntomas más frecuentes son los cutáneos (62,7%), seguidos por los digestivos (30,3%) y respiratorios (6,9%). Los cuadros generalizados tipo anafilaxia representan el 4,9% de los casos.

Síntomas Cutáneos:

Corresponden a la manifestación más frecuente de AA. Dentro de éstos, la Dermatitis Atópica (DA) es el cuadro más habitual, afectando principalmente a pacientes pediátricos. Se trata de un eczema crónico, recurrente, muy pruriginoso, que adopta una distribución típica según la edad. Se estima que aproximadamente el 35-40% de las DA moderadas a severas tienen como base una AA, evidenciándose una mejoría significativa del eczema, en aquellos casos en los que se realizó una dieta de eliminación del alimento involucrado, versus pacientes que no portaban una AA o que teniendo el diagnóstico de hipersensibilidad a alimentos no siguen una dieta de eliminación. Los alergenos más frecuentes son los de origen animal (leche y huevo), siendo también importantes el maní y la soja. Su inmunopatogenia involucra un mecanismo mixto en el que participan anticuerpos del tipo IgE y linfocitos.

La urticaria aguda y el angioedema, es otra manifestación frecuente de alergia alimentaria, los síntomas pueden comenzar minutos después de la ingestión del alimento responsable. El angioedema generalmente compromete la cara, especialmente la zona de los labios y párpados, la urticaria es generalizada. Debe ponerse especial atención a la aparición de otros síntomas que puedan hacer sospechar una evolución más bien sistémica, como la presencia de prurito palmoplantar, retroauricular, disfonía o dificultad respiratoria. Fisiopatológicamente corresponde a un cuadro IgE mediado. Los alimentos más frecuentemente involucrados son el huevo, la leche y el maní en el caso de niños y maní y otros frutos secos, pescado y mariscos, en el caso de adultos.

La urticaria crónica (más de 6 semanas de duración), incluso acompañada de angioedema, muy escasamente se relaciona con AA (<1,4% casos).

Síntomas Gastrointestinales:

Estos pueden ser exclusivamente IgE mediados, celulares o mixtos, sin embargo, sea cual sea el mecanismo involucrado los síntomas son similares y sólo difieren en el tiempo de inicio, severidad y persistencia.

Las nauseas, vómitos, dolor y diarrea que se desarrollan minutos hasta 1-2 horas luego de la ingestión de algún alimento son típicas de reacciones IgE mediadas, siendo sinónimo de angioedema intestinal.

El Síndrome de Alergia Oral, es otra reacción IgE mediada que se caracteriza por la presencia de prurito orofaríngeo, picor y angioedema de labios, lengua, paladar y faringe, pudiendo incluso ocasionar disfagia. Se ve especialmente en pacientes polínicos (40%), frente a la ingestión de frutas y verduras y se debe a que pólenes de árboles y pastos comparten estructuras proteícas con algunos vegetales, de manera tal que las moléculas de IgE reaccionan en forma cruzada. Como ejemplo, los pacientes sensibilizados al abedul pueden presentar síntomas frente al consumo de manzana, apio y papa.

La infiltración eosinofílica alérgica del tracto G-I es otro cuadro frecuente de encontrar en pacientes con AA. Se relaciona con mecanismos inmunológicos mixtos, tanto IgE, como no IgE mediados. En el 50% de los casos se asocia a eosinofilia periférica. La esofagitis eosinofílica da síntomas compatibles con RGE (reflujo gastroesofágico). Visto principalmente en niños y adolescentes, es más frecuente en hombres que en mujeres En niños se manifiesta con vómitos, regurgitación, dolor abdominal, rechazo alimentario, irritabilidad y un escaso incremento pondoestatural. Según un estudio realizado en niños menores de 1año con diagnóstico de RGE, el 40% estaba asociado al consumo de leche de vaca. En adolescentes su manifestación más clásica es la pirosis y disfagia. Los alimentos más frecuentemente involucrados son la leche y soja en niños pequeños y cereales (trigo, arroz) y carne en niños mayores. La gastritis eosinofílica alérgica más propia de niños y adolescentes se caracteriza por la presencia de vómitos pospandriales, dolor abdominal y saciedad precoz. La pérdida de peso es el sello de la gastroenteritis eosinofílica alérgica. Si bien estos cuadros tienen algunos alergenos bien identificados, la mayoría corresponde a alergias alimentarias múltiples (más de dos alergenos alimentarios involucrados) y los síntomas tardan en resolverse 3-5 semanas después de iniciada una dieta de eliminación.

La proctocolitis y la enterocolitis inducida por proteínas de la dieta son cuadros mediados por células. La proctocolitis es descrita en niños sanos, alimentados al pecho o con fórmula láctea, que comienzan con sangramiento rectal y diarrea dentro de los tres primeros meses de vida. La dieta de restricción materna mejora los síntomas en 48-72 hrs. La enterocolitis, por su parte, se presenta más bien en niños alimentados con fórmula láctea o soja que comienzan con vómitos y diarrea profusa que lleva a deshidratación y letargia. También ha sido descrito en niños mayores con síntomas de diarrea y dolor abdominal.

Síntomas respiratorios

Excepcionales en ausencia de síntomas digestivos y/o cutáneos, la aparición de los síntomas puede darse por la ingestión del alimento como también por la inhalación de vapores, especialmente durante su preparación (mariscos y pescados).

Síntomas Sistémicos

Aproximadamente, el 30% de los casos de anafilaxia vistos en Servicios de Urgencia en USA son ocasionados por una AA. Se caracteriza por la presencia de síntomas respiratorios, G-I y cutáneos, en conjunto con síntomas cardiovasculares como hipotensión, arritmias e incluso colapso cardiovascular. Los alimentos más frecuentemente involucrados son el maní, otros frutos secos, pescados y mariscos.

Diagnóstico

Anamnesis

Importante precisar la edad del paciente, ocupación, especialmente importante en pacientes con historia sugerente de alergia al látex, como son los trabajadores de la salud y de la industria de la goma, ya que pueden hacer reacciones cruzadas con alimentos como palta, plátano, kiwi, castañas, piña, entre otros. Fármacos utilizados, patologías concomitantes, antecedentes personales y familiares de alergia. Tipo de síntomas, gravedad, tiempo de evolución, alimentos involucrados, presentación del alimento (crudo, cocido, sin cáscara), tolerancia previa y actual, descartar posibles reacciones cruzadas.

Examen Físico

Orientado a la presencia de estigmas atópicos, estado piel y fanéreos, valoración del estado nutricional del paciente.

Laboratorio

- **Pruebas in vivo**

  Prick Test: de elección para descartar la presencia de moléculas IgE. De los extractos comerciales disponibles los que entregan mayor seguridad corresponden a los de origen animal, por lo que para testear vegetales es mejor hacerlo con nativos (pequeñas porciones del alimento). Se considera positivo una pápula con un diámetro mayor de 3mm o superior al 50% del control negativo (suero fisiológico). El prick test tiene un VPP de 50-60% y un VPN de 95%, por lo que su real utilidad es el descartar la participación de un alimento en la presentación de los síntomas.

  IDR (Intradermorreacción): se trata de la inyección intradérmica del alergeno sospechoso, no brinda mayor utilidad en el diagnóstico de una AA en relación al Prick Test. Puede ocasionar reacciones sistémicas.

  Test de Parche (Atopy Patch Test): de gran utilidad en el diagnóstico de reacciones mixtas o no IgE mediadas. Consiste en la aplicación de un alimento en su forma nativa en pequeñas celdillas de aluminio que quedan en contacto con la piel, la mayoría de las veces en la zona de la espalda. Su retiro se hace a las 48 hrs, realizándose una lectura de la piel de la zona que valora la presencia de infiltración y pápulas. La lectura final se realiza a las 72 hrs.

- **Pruebas in vitro**

  IgE total: no se utiliza en el diagnóstico de AA

IgE específica: no más efectiva que el Prick Test en la detección de moléculas de IgE. Su sensibilidad, especificidad, VPP y VPN es más bajo que el del Prick, en especial para alergenos de origen vegetal. Sus indicaciones son precisas y se dan frente a la imposibilidad de realizar pruebas cutáneas: lesiones extensas de la piel, dermografismo, dificultad en la suspensión de antihistamínicos o en el caso de anafilaxia en relación a un alimento único claramente identificado.

Test de liberación de leucotrienos por basófilos activados (CAST), utilizados en el caso que se sospeche reacciones frente a colorantes.

Prueba de eliminación/reintroducción: esta prueba consiste en retirar el alimento sospechoso por 3-4 semanas con lo que debería lograrse una remisión de los síntomas y recrearlos al reintroducirlo. Si la prueba es positiva se debe realizar una provocación oral para confirmarla, en caso de ser negativa se debe plantear otro diagnóstico

Test rovocación Labial (TPL): se trata de la aplicación de una pequeña cantidad de alimento en el labio, teniendo la precaución que no tome contacto con la mucosa labial, por espacio de 15 min y esperar el que se produzca alguna reacción local. Se utiliza previo a la realización de una provocación oral y si la respuesta es muy intensa, incluso puede obviarse ésta última.

Test de provocación oral (TPO): es el único método que permite confirmar una AA. Consiste en dar concentraciones crecientes de un alimento que va enmascarado (liofilizado, en vehículos líquidos o en cápsulas), cada 30-40 min, previo control de la presión arterial (PA), frecuencia cardíaca (FC), PEF, ex pulmonar, buscando recrear los síntomas que han motivado su estudio. El o los alimentos a estudiar deben elegirse de acuerdo a la historia y los exámenes realizados, comenzando por el de menor sospecha, previo dieta de eliminación por 2 semanas. El TPO puede hacerse con ciego simple o doble (ideal) y contra placebo y siempre en un medio hospitalario.

Existen otros métodos diagnósticos, poco utilizados en la práctica clínica, como la instilación directa del alimento en la mucosa digestiva vía endoscópica (COLAP, collonoscopy allergen provocation) esperando generar cambios macro y microscópicos controlados por biopsia. Se utiliza principalmente en casos de compromiso digestivo eosinofílicos.

Tratamiento

El tratamiento más seguro y efectivo será, una vez confirmado el diagnóstico, la evitación total del alimento, en todas sus formas, la lectura de etiquetas en el caso de consumo de alimentos manufacturados y evitar el consumir alimentos fuera de la casa.

En el caso de reacciones anafilácticas, el paciente debe portar en forma permanente su kit de epinefrina autoinyectable.

El lapso de tiempo en el que se mantenga una dieta de restricción debe considerar el que para ciertos alimentos existe capacidad de recuperación, por ejemplo, pacientes con alergia a la proteína de la leche de vaca (APLV) deben utilizar fórmulas extensamente hidrolizadas o en base a soya (según sea el caso), realizando evaluaciones periódicas para determinar la aparición de tolerancia. En el caso de

alergia a alimentos como el maní, pescados y mariscos que tienen una baja probabilidad de recuperación, las dietas tienden a ser permanentes.

El uso de medicamentos como corticoides, antihistamínicos no tienen una real indicación. Estudios con cromoglicato disódico suponen algún beneficio en pacientes con AA múltiple en el que se hace difícil seguir una dieta de restricción. El ketotifeno se ha utilizado con algún resultado en pacientes con DA y AA al huevo, sin embargo, en ambos casos se requiere de mayor investigación.

La inmunoterapia para alimentos es un tema aún en desarrollo. Existen estudios de IT al maní lográndose buenos resultados tras la provocación oral, pero a costa de un gran número de reacciones sistémicas. Existen protocolos de desensibilización para leche, huevo y pescados, lográndose buenos resultados que permiten la ingeta accidental del alimento. Los prebióticos son oligosacaridos no digeribles que favorecen la mantención de la flora comensal a nivel colónico y que son adicionadas a las fórmulas lácteas. Los probióticos corresponden a bacterias del tipo Lactobacilus y Bifidobacterias que promueven un swicht hacia una respuesta Th1 y estimulan la producción de TGF-β que participa en al producción de IgA. Si bien resultados de estudios aislados muestran un efecto beneficioso en detener la aparición de eczema, no tendrían efecto sobre el desarrollo de RA, asma ni AA, faltando estudios con un número mayor de pacientes y con criterios uniformes en cuanto a evaluación de los cuadros alérgicos.

Urticaria y Angioedema

Urticaria se define como la presencia de ronchas de centro pálido y halo eritematoso, muy pruriginosas, de diversas formas y tamaños, muchas veces confluentes y de amplia distribución (incluso palmas de manos, plantas de pies y cuero cabelludo), que en la mayoría de las ocasiones no duran más de 24 hrs. En el 50% de los casos se acompaña de angioedema, fenómeno edematoso que afecta la dermis profunda y celular subcutáneo, generando un aumento de volumen no eritematoso ni pruriginoso. Afecta especialmente labios, párpados, lengua, extremidades, tracto G-I y respiratorio. Su localización más temida es a nivel laríngeo, pues puede ocasionar la muerte del paciente.

La urticaria se clasifica de acuerdo al tiempo de evolución en aguda (< de 6 semanas evolución) y crónica (> de 6 semanas evolución, ya sea en forma continua o intermitente). Ambas poseen etiologías completamente diferentes, lo que determina que su enfrentamiento también lo sea.

Urticaria Aguda (UA)

Es un cuadro frecuente que afecta al 15-25% de la población al menos una vez en la vida. Este cuadro es mucho más habitual en niños menores, atribuyéndose en el 85% de los casos a la ingestión de algún alimento. Las causas más frecuentes de UA son:

- Alimentos: dependientes de la edad, en niños los más importantes son el huevo, la leche y el maní. En adultos, maní y otros frutos secos, pescados y mariscos.

- Fármacos: los principales son los AINEs, seguidos de antibióticos (β-lactámicos y quinolonas), IECA y bloqueadores H_2
- Picaduras insectos: especialmente himenópteros, abejas y avispas.
- Infecciones: especialmente locales, de origen viral o bacteriano. Parásitos
- Exposición a látex: especialmente trabajadores de riesgo como los de la industria de la goma y de la Salud.
- Miscelanéas: exposición masiva a aeroalergenos, administración de vacunas (ej: influenza en pacientes alérgicos al huevo), post-inmunoterapia, post-transfusionales, etc.

Fisiopatología

La mayoría son IgE mediadas, involucrando la participación de mastocitos y la liberación de histamina. Un caso particular es el que se da con los AINEs, en que estos pueden generar los síntomas por un desbalance en la producción de Prostaglandinas y Leucotrienos. En este caso son fármacos de diferentes familias de AINEs los involucrados, a diferencia de cuando se sospecha un mecanismo mediado por IgE, en que los síntomas se presentan siempre con el mismo medicamento o con una misma familia.

Diagnóstico

Anamnesis

Se basa fundamentalmente en la visualización de lesiones características asociadas o no a angioedema. Debe descartarse la presencia de palpitaciones, síntomas respiratorios y digestivos, así como la presencia de prurito retroauricular y palmoplantar como pródromo de un cuadro sistémico. Es importante determinar el agente causal: alimentos, ingesta medicamentos, picaduras insecto, etc; su relación temporal. Episodios previos, cual fue el agente causal, tiempo de duración de las lesiones. Antecedentes atopia personales y familiares. Antecedentes enfermedades crónicas

Examen Físico

Toma de signos vitales. Precisar el tipo de lesión cutánea, la presencia de angioedema (especialmente facial, de lengua), descatar cianosis, presencia de sibilancias, disfonía, arritmias que indiquen evolución sistémica.

Laboratorio

Se deben realizar pruebas tanto in vivo como in vitro, según corresponda. Si existe la sospecha de la participación de fármacos, especialmente β-lactámicos o AINEs estos poseen protocolos especiales. Se recomienda el estudio tanto con pruebas cutáneas para inhalantes y alimentos, especialmente si existe antecedentes de RA y/o asma.

Tratamiento

Lo primero será suspender el agente sospechoso. La mayoría de las veces basta con el uso de un antihistamínico antiH_1 no sedantes, se recomienda indicar ceterizina 10 mg/día o 0,125mg/día en niños por 3-5 días. En el caso de acompañarse de angioedema asociar corticoide tipo prednisona por 3 días.

Si existe el antecedentes de cuadros sistémicos, especialmente por el mismo agente que se tiene como sospechoso, se debe monitorear signos vitales, si se dispone

también realizar saturometría, en lo posible una flujometria. En caso hipotensión (caída presión sistólica sobre 30% basal), disfonía u otro que indique mayor severidad iniciar tratamiento con epinefrina IM y protocolo anafilaxia.

Urticaria Crónica (UC)

Cuadro frecuente en la consulta Inmunológica, su enfrentamiento es totalmente diferente al de la UA. En este cuadro las lesiones pueden estar presentes a diario o en forma intermitente por más de 6 semanas y persistir por meses o años. Aproximadamente, el 70% de las UC queda sin diagnóstico etiológico, clasificadas como *urticarias idiopáticas*.

Las causas más frecuentes de UC son:

Autoinmunes: entre el 35-40% de los pacientes poseen anticuerpos del tipo IgG_1 e IgG_3 contra el receptor de alta afinidad de IgE (FcεRI) o contra la misma molécula de IgE. Ambos tipos de anticuerpos generan la degranulación de mastocitos y basófilos al interactuar con su respectivo antígeno o al generar C5a, a través de la fijación del complemento. Además, entre un 30-50% de los pacientes con UC poseen anticuerpos anti-tiroideos (anti-tiroglobulina y anti-peroxidasa tiroidea), el 19% de ellos tiene función tiroidea normal. A pesar de que la función aún no se vea alterada estos pacientes ven controlar sus síntomas cutáneos al iniciar una terapia hormonal. Si bien su rol patogénico no está claro, se sospecha que estos anticuerpos pueden interactuar directamente con moléculas de IgE.

Físicas: relacionadas con dermografismo, son descencadenadas por estímulos totalmente inespecíficos, como el frío, calor, presión y vibración. La urticaria por frío se relaciona con la presencia de crioglobulinas, tipo especial de anticuerpos que precipitan con el frío. Se relacionan con mesenquimopatías como LES, Síndrome de Sjógren, AR, infecciones (mycoplasma, VHC, LUES) y enfermedades linfoproliferativas.

Urticarias vasculíticas: estas lesiones duran más de 24 hrs y dejan hiperpigmentación residual. Son de coloración más bien eritemato-violácea y asociadas a ardor, más que prurito. Pueden ser normocomplementémicas, generalmente idiopáticas o hipocomplementémicas, asociadas a la producción de complejos inmunes que se depositan en la pared de los vasos sanguíneos, activando el complemento e inflamándolos. Se relaciona con LES, Síndrome de Sjögren, crioglobulinemias, infecciones (VEB, VHC-VHB), Síndromes d paraneoplásicos y paraproteinemias.

Infecciones: los agentes pueden ser virales, bacterianos, hongos o parasitarios. Se relaciona con cuadros como sinusitis crónica, diarreas, ITU, micosis cutáneas, vaginales, infecciones dentales. Importante es descartar infección por VIH, especialmente frente a un paciente con factores de riesgo.

Diagnóstico

Anamnesis

Antecedente de lesiones urticariales de > 6 semanas evolución. Se debe preguntar por angioedema, antecedentes mórbidos, como mesenquimopatias, hipotiroidismo, baja de peso, infecciones, especialmente crónicas o a repetición, factores de riesgo para

ETS, transfusiones. En caso de no existir diagnóstico, preguntar por artralgias, artritis, úlceras orales y otras de autoinmunidad.

Examen físico

Buscar lesiones de piel y la presencia de angioedema. Examinar lago lacrimal, estado dentadura, mucosa oral, descartar presencia de caries u otras causas de sepsis oral, palpación y percusión cavidades perinasales, a nivel faríngeo buscar descarga posterior, ex físico tiroides, ganglios palpables, descartar micosis cutáneas, onicomicosis, artritis, artralgias.

Laboratorio

Solicitar Hgma-VHS, perfil bqco, perfil hepático, orina completa, urocultivo, pruebas función tiroideas, anticuerpos antitiroideos, suero autólogo, VDRL, VIH. El resto debe ser orientado hacia la patología de base que sospeche: coprocultivo, CPS, Radiografía de cavidades perinasales, Radiografía ortopanorámica, micológico en deposiciones, micológico directo, serología VHB, VHC; ANA, ENA, FR, ANCA, EFP sangre y orina si corresponde, crioglobulinas. En caso de requerirse, Biopsia lesiones.

El suero autólogo busca la presencia de autoanticuerpos contra IgE o su receptor. Para esto debe tomarse una muestra de sangre que luego de ser centrifugada se utiliza para una IDR.

En el caso de sospechar una urticaria por frío se debe solicitar el Test del Cubo de Hielo, que consiste en la aplicación de un trozo de hielo en la piel del antebrazo por 10 min y se busca la aparición de una roncha.

Tratamiento

Se utilizan antihistamínicos H_1 no sedantes como loratadina 10mg/día, ceterizina 10mg/día o fexofenadina 120mg/día, en caso de una pobre respuesta se puede indicar cada 12 hrs. Estos pueden asociarse a bloqueadores H_2 que potencian el efecto antihistamínico, ya que el 15% de los receptores de histamina a nivel cutáneo corresponde a receptores H_2 . En caso que el prurito empeore de noche se indica un antihistamínico sedante como hidroxicina 20mg.

Los antileucotrienos pueden agregarse al uso de antihistamínicos cuando clínicamente no se ha logrado una buena respuesta. Si bien se han visto resultados, no existen estudios bien diseñados que respalden su uso.

Inmunosupresores como corticoides, ciclosporina y metotrexato se reservan para casos más severos, en los que no hay respuesta a las terapias anteriores. Nunca deben usarse en forma permanente.

Terapias con IGIV y plasmaféresis han sido exitosas en el tratamiento de pacientes con autoanticuerpos contra FcεRI, pero aún la experiencia es limitada.

Angioedema

Es el edema pálido, no doloroso, no pruriginoso que afecta capas profundas de la piel. Se debe a la salida de plasma desde las vénulas post-capilares hacia las capas dermales quedando pobremente circunscrito.

En el 80% de los casos se acompaña de urticaria, en el 20% restante se presenta en forma aislada, desde la infancia, como ataques episódicos descencadenados por trauma, stress o variaciones hormonales como el ciclo menstrual y el embarazo.

El angioedema aislado se clasifica en:

Angioedema Hereditario (AEH): se debe a la presencia de mutaciones en una de las copias del gen del inhibidor de C_1, alterando la proteína, ya sea cuali o cuantitativamente. Existen dos tipos:

- Tipo I: cursa con niveles disminuídos de C1 inhibidor, corresponde al 85% de los casos.
- Tipo II: tiene niveles normales o aumentados de C1 inhibidor, pero la proteína carece de funcionalidad. Representa el 15% de los casos.

A pesar de que este es un cuadro hereditario, el 25% de los pacientes carecen de antecedentes familiares.

Angioedema Adquirido: afectan con mayor frecuencia a pacientes en la 5°-6° década de la vida, se dan en el contexto de cuadros neoplásicos (Sd linfoproliferativos, leucemias, macroglobulinemias, mieloma múltiple) o secundarios a enfermedades autoinmunes. En ambos casos existen anticuerpos contra C1 inhibidor circulantes.

Angioedema secundario uso Fármacos: se ve principalmente en pacientes ancianos usuarios de IECA, o en personas en tratamiento con AINEs, se relacionan con el aumento de la bradicinina y el desbalance entre prostaglandinas y leucotrienos, respectivamente.

Tratamiento

Para profilaxis a largo plazo se utiliza Danazol 200mg c/8 hrs o ácido tranexámico 500mg-1gr/ día. Para prevenir ataques, como en caso de cirugía o extracción dental usar plasma fresco congelado 2 unidades el día previo al procedimiento o concentrados de C_1 inhibidor (no disponible en nuestro país).

Anafilaxia

Se define como una reacción alérgica aguda, multisistémica y potencialmente letal que ocurre como resultado de la liberación de sustancias vasoactivas por parte de mastocitos y basófilos mediada por IgE. Constituye una emergencia médica, pues un retardo en su tratamiento puede ocasionar la muerte por colapso cardiovascular y/o obstrucción de la vía aérea. Las reacciones anafilactoides son clínicamente indistinguibles de las reacciones anafilácticas, pero no son mediadas por IgE. Ocurren por la acción directa sobre la membrana del mastocito, por ej: administración opiáceos y relajantes musculares, por la activación del sistema del complemento (medios de contraste yodado) o por la producción de otros mediadores como leucotrienos, en el caso de los AINEs.

La incidencia de anafilaxia en adultos se estima en 30/100 mil personas año, con una incidencia de resultados fatales de 5-10/100 mil según estudios realizados en el Reino Unido, Suiza y EEUU. Sin embargo, es difícil obtener datos precisos por problemas de definición y de notificación del cuadro y no se disponen de estudios confiable en la población pediátrica.

Los factores de riesgo más importantes para el desarrollo de una anafilaxia son el antecedente de una reacción previa; la edad, más frecuente en edades intermedias de la vida, las reacciones por fármacos son más frecuentes en adultos, las reacciones fatales por veneno de himenóptero en niños y mayores de 50 años. El antecedente de atopia importante en el caso de reacciones por látex. El género, las anafilaxias en relación a veneno de himenóptero son mucho más frecuentes en hombres, las por medios de contraste yodado (MCI), relajantes musculares y AINEs más frecuentes en mujeres. El uso de fármacos, especialmente betabloqueadores se relaciona con reacciones más severas y refractarias a tratamiento. El asma constituye uno de los más importantes factores de riesgo en el desarrollo de reacciones fatales desencadenadas por alimentos en niños.

Los agentes causales más frecuentes son los alimentos, fármacos y veneno de himenópteros, variando su importancia según la edad. En niños los alimentos constituyen el grupo más relevante: huevo, leche y soya son implicados en reacciones leves a moderadas y maní, otros frutos secos y pescados en reacciones severas que pueden comprometer la vida. En adultos, los fármacos corresponden al grupo más importante, antibióticos, principalmente betalactámicos, seguidos por AINEs, IECA y MCI.

Clínica

La anafilaxia por ser una reacción sistémica posee una variada gama de síntomas y signos que deben ser tempranamente reconocidos para brindar un tratamiento oportuno. El 90% de los pacientes presenta compromiso cutáneo, siendo la principal manifestación la urticaria y el angioedema, seguido por flushing. Entre el 40-60% presentará síntomas respiratorios, de éstos el 50-60% corresponden angioedema laríngeo, pudiendo generar la muerte por asfixia, le siguen entre un 45-50% la presencia de disnea y sibilancias. La hipotensión y síncope se presentan en el 30-35% de los pacientes y en similar fracción (30%) de los casos se dan síntomas digestivos, especialmente dolor abdominal.

La aparición de los síntomas es rápida y su evolución hacia un compromiso cardiovascular varía de acuerdo al agente causal. En el caso de cuadros de anafilaxia por alimentos el tiempo que media entre el inicio de los síntomas y un probable colapso cardiovascular toma 25-35 min, mucho más largo que el visto para veneno himenóptero (10-15 min) y fármacos (5-10 min).

En cuanto a la evolución de los síntomas estos pueden ser unifásicos, en los que los síntomas se resuelven en horas, sin embargo, el 20% de las reacciones sigue un patrón bifásico, en el que luego de 1-8 hrs de superado el cuadro inicial reaparecen los síntomas. Un tercio de estos pacientes presentan un cuadro más severo que el inicial, en otro tercio será de igual severidad y en otro 30% el cuadro será más leve. Con el fin de evitar este curso bifásico es que se recomienda el uso de corticoides en el manejo inicial de anafilaxia. Cuadros de anafilaxia prolongada, en los que predomina una hipotensión profunda por un lapso mayor de 24 hrs, presentan una mínima respuesta a la terapia y un pobre pronóstico.

El incremento de la permeabilidad vascular durante la anafilaxia ocasiona el paso del 35% del contenido intravascular hacia el extravascular en sólo 10 min, activando mecanismos compensatorios intrínsecos como el aumento de la secreción de epinefrina endógena y otras catecolaminas, así como la secreción de angiotensina II. Estos mecanismos pueden ser decisivos para detener el avance de la severidad del cuadro, evitando el colapso cardiovascular, incluso sin mediar tratamiento. Por el

contrario, cuando estos mecanismos se ven sobrepasados aumentan las posibilidades de un desenlace fatal.

Clínicamente la severidad de la anafilaxia se clasifica en 5 grados:

Grado	Piel	Tracto G-I	Tracto Respiratorio	Cardiovascular	Neurológico
1	Prurito localizado, flushing, urticaria, Ae	Prurito u hormigeo oral Ae labios			
2	Prurito generalizado, flushing, urticaria, Ae	Cualquiera anteriores, más naúseas y/o vómitos	Congestión nasal y/o estornudos		Excitación psicomotora
3	Cualquiera anteriores	Cualquiera anteriores más vómitos repetidos	Rinorrea, congestión nasal, prurito faríngeo	Taquicardia (incremento >15 latidos/min)	Excitación psicomotora, más ansiedad
4	Cualquiera anteriores	Cualquiera anteriores más diarrea	Cualquiera anteriores más disfonía, disfagia, disnea, sibilancias, cianosis	Cualquiera anteriores, más arritmias y/o hipotensión leve	Sensación muerte
5	Cualquiera anteriores	Pérdida control esfínter	Colapso respiratorio	Bradicardia severa y/o hipotensión o colapso cardiovascular	Pérdida de conciencia

Diagnósticos Diferenciales

Síncope vasovagal: caracterizado por bradicardia, palidez, naúseas, vómitos y diaforesis. No forman parte del cuadro la urticaria, angioedema, taquicardia ni broncoespasmo.

Mastocitosis Sistémica: tumor de células mastocíticas con producción de cantidades importantes de histamina. La mayoría de las veces con lesiones de piel características como la urticaria pigmentosa. Se acompaña de hipotensión arterial, incluso síncope, reacciones anafilácticas recurrentes, dolor abdominal, diarrea crónica, úlcera gástrica, fracturas patológicas por infiltración tumoral. El diagnóstico se hace por la elevación de los niveles de triptasa sérica, específicamente se eleva la porción correspondiente a la α-triptasa. En casos de anafilaxia la porción que se eleva es la β-triptasa.

Síndrome Carcinoide: tumor productor de sustancias como histamina, neuropéptidos, prostaglandinas. Se caracteriza por la presencia de flushing, HTA, diarrea, dolor abdominal, no cursa con urticaria ni angioedema. El diagnóstico se establece por medición ácido 5-hidroxindolacético urinario.

Otros cuadros que cursan con flushing son feocromocitoma, Sd Hombre rojo (en relación a la administración de vancomicina), consumo de alcohol, el efecto antabus, cáncer de tiroides, alteraciones postmenopaúsicas.

El Síndrome del Restaurant chino provocado por el consumo o la inhalación de glutamato de sodio se presenta con flushing, mareos, palpitaciones, naúseas y vómitos, similar al consumo de pescados en descomposición o escombroides que contienen cantidades elevadas de saurina, sustancia con acciones similares a la histamina.

Angioedema Hereditario: debida a la alteración cuantitativa o funcional de C1 inhibidor, que regula la activación del sistema del complemento. Se asocia a la aparición súbita de angioedema de extremidades, párpados y labios, cursa sin urticaria. Puede generar disfonía y disfagia por compromiso laríngeo.

Diagnóstico

Se basa principalmente en la ubicación del agente etiológico. Se debe precisar el consumo de alimentos, uso de fármacos, picaduras de insectos, antecedentes de cuadros previos. Contexto en el que se iniciaron los síntomas, descartar la presencia de ejercicio. Idealmente, en el caso de sospechar de algún alimento envasado, se debe realizar la lectura de las etiquetas en busca de posibles alergenos, especialmente enmascarados. Temporalidad entre contacto con agente sospechoso y el inicio de los síntomas y la severidad de éstos. Deben responderse las siguientes preguntas:

- Hubo desarrollo de síntomas cutáneos como prurito, flushing, urticaria y/o Ae?
- Hubo desarrollo de síntomas respiratorios que indicaran compromiso obstructivo de la vía aérea superior y/o inferior?
- Hubo desarrollo de síntomas a nivel del sistema digestivo como naúseas, vómitos o diarrea?
- Hubo desarrollo de síncope o de síntomas presincopales?

Hay que considerar que el 90% de los pacientes con anafilaxia presentan síntomas cutáneos, por lo que su ausencia pone en duda el diagnóstico, sin descartar por completo una reacción anafiláctica o anafilactoide.

Si mediante la historia no es posible realizar un diagnóstico etiológico debe plantearse la posibilidad de una anafilaxia idiopática y realizar otros exámenes para descartar, por ejemplo, una mastocitosis sistémica. En el caso contrario, en que la anamnesis aporta datos claros acerca del agente causal o en situaciones en que se sospecha de varios posibles agentes se debe plantear realizar exámenes complementarios, ya sea in vivo o in vitro. Situaciones en que existe un agente único con una historia clara, en las que realizar pruebas cutáneas representan un riesgo innecesario, en situaciones en que el paciente rechace el estudio o en las que las pruebas cutáneas no puedan interpretarse adecuadamente (por ej: estudio quinolonas en que son histaminoliberadoras y pueden dar reacciones cruzadas con otras drogas de la misma familia) constituyen contraindicación para la realización de pruebas

Las pruebas in vivo e in vitro están destinadas a determinar la presencia de anticuerpos del tipo IgE. El Prick Test se utiliza para el estudio de alimentos, fármacos como antibióticos, principalmente betalactámicos, bloqueadores neuromusculares, látex y veneno himenóptero. La intradermorreacción (IDR) se usa fundamentalmente en el estudio de medicamentos. La detección de IgE específica se reserva para los

casos en que no se pueden realizar las pruebas cutáneas, pues su sensibilidad es menor que la de las pruebas in vivo.

Existen otras pruebas in vitro como el Test de liberación de Leucotrienos a partir de basófilos activados (CAST), utilizados especialmente en el diagnóstico de anafilaxia en pabellón para determinar la participación de bloqueadores neuromusculares. Las pruebas de provocación se reservan para aquellos casos en que la historia y las pruebas in vivo e in vitro no son concluyentes y se tiene varios agentes como sospechoso deben ser realizadas con doble ciego, controladas contra placebo, siempre en medio hospitalario.

La medición de los niveles de triptasa sérica, en particular de la porción beta, es de utilidad en las anafilaxias presentadas en pabellón por las implicancias medico legales que involucra. Ésta se eleva a partir de los 30 min de iniciados los síntomas, con un peak entre los 60-120 min, lapso en el que se recomienda tomar la muestra. Su vida media es de 6 hrs y puede permanecer elevada más tiempo en el caso de anafilaxia bifásica o prolongada.

La medición de metanefrinas urinarias, ácido vainillilmandélico urinario, ácido 5-hidroxi-indolacético urinario forman parte de exámenes necesarios en caso de anafilaxia idiopática.

Tratamiento

Los síntomas de anafilaxia pueden comenzar comprometiendo sólo la piel, pero en un lapso de minutos pueden generar colapso cardio-respiratorio, de manera que reconocer tempranamente el cuadro es vital para un tratamiento adecuado y oportuno. A continuación se detallan los fármacos y las dosis a utilizar:

- ABC: chequear vía aérea, respiración, presión arterial y pulso
- Epinefrina acuosa IM dilución 1:1000; en adultos 0,3ml, en niños 0,01ml/kg (máx 0,3 ml) a nivel del vasto lateral del muslo. Repetir cada 5-15 min si es necesario tanto en niños como en adultos. Su uso E.V sólo debe reservarse en caso de hipotensión profunda o colapso circulatorio que no responde a volumen ni a dosis repetidas de epinefrina IM, el paciente debe ser trasladado a una UCI para monitorización continua de PA, FC y EGC por el risgo de arritmias.
- Recostar al paciente con las EEII elevadas, instalar vía venosa, preparación tubo endotraqueal o material para cricotomía, para utilizar en caso de emergencia, previo traslado a UCI.
- Administrar O_2 6-8L/min.
- Solución fisiológica 1-2Lt/hr, reponer 5-10ml/kg en los primeros 5 min. En niños 30ml/kg en la primera hora. Si hipotensión persiste utilizar expansores de volumen tipo coloides.
- Uso antihistamínicos: difenilhidramina 25-50 mg en adultos, 1mg/kg (max 50 mg) en niños o clorfenamina máx 10mg + ranitidina 1mg/kg diluído 20 ml de dextrosa al 5% en adultos, 12,5-50mg en niños.
- Corticoides: sin efecto sobre la fase aguda, se utilizan para prevenir una evolución bifásica, especialmente si existe el antecedente, o prolongada. Metilprednisolona 1-2mg/kg/día cada 6 hrs o dosis equivalente si se trata de otro corticoide. En caso de cuadros menos graves se puede utilizar Prednisona 0,5 mg/kg.
- En caso de broncoespasmo que no responde con epinefrina, nebulización con salbutamol.

- Si el paciente persiste hipotenso, a pesar de la administración de epinefrina y volumen, traslado a UCI para uso de otras drogas vasoactivas como dopamina.
- Si el paciente es usuario de β-bloqueadores y el tratamiento de la anafilaxia, utilizar glucagón 1-5 mg en adultos, 20-30 µg/ kg (máx 1 mg) en niños. Se debe tener precaución de aspiración, pues el glucagón puede causar naúseas y vómitos.

Una vez superado el cuadro y después de ser evaluado con una historia clínica exhaustiva, que pueda dar luces acerca del agente etiológico, debe suspenderse el contacto con éste, ya sea alimento, fármaco o tomar medidas para evitar nuevas picaduras en el caso de insectos y derivar al especialista para su estudio y futuro manejo.

BIBLIOGRAFÍA:

1) Allergic rinitis management pocket reference 2008. J. Bousquett, J. Reid, C. van Weel, et al. Allergy 2008: 63: 90-96.

2) Phatogenesis of asthma.Stephen T. Holgate. Clinical and Experimental Allergy 38, 872-97.

GINA 2007

3) Food Allergy. Part 1. Immunopathogenesis and clinical disorders. Hugh A. Sampson, MD. J Allergy and Clin Immunol 1999; 103: 717-28.

4) Role Adverse Reactions to Foods in Urticaria and Exercise-Induced Anafilaxis. Sie-Uen Chony, Margitta Worm, Torsten Zuberbier. Int Arch Allergy Immunol 2002; 129:19-26.

5) Diagnosis and managment of Anaphylaxis. Anne K. Ellis, james H. Day. CMAI 2003; 69(4):307-12.

CASOS CLÍNICOS:

Paciente sexo masculino, 16 años. Ingresa al Servicio de Urgencia derivado desde la Atención Primaria, con diagnóstico de rash alérgico. Acompañado por su madre, ésta relata que el paciente estaba bien hasta hace dos horas, cuando presenta prurito generalizado, lesiones tipo habones eritematosos en cara y cuello, que luego se generalizaron y aumento de volumen en labios y párpados. Al preguntar por factores etiológicos, la madre menciona que su hijo se encontraba en tratamiento con antibióticos y AINEs a raíz de una Otitis Media Aguda desde hace tres días y que el cuadro se presentó 30 min despúes de haber ingerido una dosis de amoxicilina. Sin antecedentes de otras reacciones de este tipo, habría recibido múltiples tratamientos con antibióticos, en especial amoxicilina, desde la infancia y siempre en relación a cuadros respiratorios. La última vez que ingirió alimentos fue hace tres horas, durante el desayuno, que consistió en un yogurt Gold (contiene frutos secos), té con leche y pan tostado con mermelada de frutilla. Sin antecedentes de picaduras de insectos.

Al examen físico se evidencian las lesiones de piel ya señaladas, se encuentra orientado temporoespacialmente, normotenso, FC 72 por min, satura 98% O_2 ambiental, examen cardiopulmonar y abdominal normal.

1) Señale cuál es a su parecer el factor etiológico del cuadro presentado por el paciente:

a) Los frutos secos contenidos en el yogurt que ingerió al desayuno
b) Se trata más bien de una reacción de pseudoalergia alimentaria
c) Fármacos de la familia de los betalactámicos
d) No se puede con estos antecedentes determinar un factor etiológico, pues no existe relación temporal entre la reacción presentada y los posibles desencadenantes
e) Ninguna de las anteriores.

Respuesta correcta: C

Los antibióticos y dentro de estos los de la familia de los betalactámicos son los más frecuentemente involucrados en reacciones alérgicas a fármacos. Además existe una clara relación temporal entre la aparición de los síntomas y la ingesta del medicamento (app 30 min). Además, el antecedente de múltiples tratamientos con betalactámicos, apoya su participación, a pesar de no haber presentado reacciones anteriores, pues al tratarse de una reacción de HS tipo I, estas han servido para sensibilizar al paciente. Es importante descartar la presencia de la administración de AINEs que también habían sido indicados, pues constituye otro grupo importante en los que respecta a reacciones por fármacos y que, por lo tanto, pueden estar involucrados y deberían ser potencialmente estudiados

Si bien el paciente ingerió alimentos previo a la reacción, esta se aleja desde el punto de vista temporal. Los alérgenos podrían ser efectivamente los frutos secos, que corresponden a alérgenos frecuentes a esta edad y deberían estudiarse en el caso que el estudio a fármacos fuera negativo. En cuanto a la leche, no corresponde a un alérgeno importante a esta edad y debería estudiarse en caso una vez descartados los anteriores.

2) Cuáles son las indicaciones que usted le da a este paciente?

I) Observación en el box de atención en espera de la aparición de síntomas sistémicos
II) Antihistamínicos, corticoides y Adr IM
III) Suspensión del antibiótico y de cualquier otro fármaco. Derivación a Inmunología para su estudio
IV) Antihistamínicos y corticoides parenterales y continuar con tratamiento oral por 2-3 días.
V) Suspender el antibiótico y los AINEs. Cambio de tratamiento por un macrólido y derivar a Inmunología para su estudio.

a) II y V b) I, II y III c) Sólo IV d) I, III, IV e) IV y V

Respuesta correcta: E

Como esta corresponde a una reacción mediada por IgE deben utilizarse fármacos que bloqueen la acción de la histamina. La adición de corticoides esta indicada para frenar la fase tardía de la respuesta IgE que podría ser incluso más intensa. Con el fin de evitar una nueva reacción que podría ser sistémica se debe suspender el o los fármacos sospechosos, en este caso amoxicilina y por su importancia los AINEs, que pueden actuar provocando o potenciando una reacción alérgica a fármacos. Se debe efectuar un cambio de antibiótico por una familia no relacionada, una buena alternativa corresponden a macrólidos o quinolonas. En este caso es imprescindible el estudio con pruebas cutáneas y provocación oral que sellen el diagnóstico de alergia a Betalactámicos y el eventual estudio de otros posibles involucrados, siempre y cuando la evaluación por la especialidad lo estime conveniente.

El uso de Adrenalina en este caso no corresponde, pues si bien el paciente presenta síntomas cutáneos como parte de una reacción alérgica a fármacos, el cuadro tiene más de dos horas de evolución y no ha progresado. En general, los cuadros anafilácticos se configuran dentro de los primeros 15- 30 min de iniciados los síntomas. Por esta misma razón no es necesario mantener en observación a este paciente por más tiempo.