

VII ALERGIA

DR. DENNIS J. BEER

DR. ROSS E. ROCKLIN

DR. JOHN DAVID

Hipersensibilidad inmediata

Las reacciones de hipersensibilidad inmediata se manifiestan en término de segundos o minutos después de la interacción entre el antígeno y el anticuerpo. Estas reacciones constituyen la base de los ataques de anafilaxia, rinitis alérgica (fiebre del heno), urticaria y asma alérgica (extrínseca). La hipersensibilidad inmediata es modulada por anticuerpos en ocasiones llamados anticuerpos homocitotrópicos, que se unen a las células cebadas y a los basófilos. En los humanos la hipersensibilidad inmediata se encuentra modulada por la inmunoglobulina IgE termolábil. La IgE se encuentra en cantidades muy pequeñas en el suero de las personas sanas pero sus niveles aumentan en algunos individuos con atopia.

Las células cebadas y los basófilos poseen receptores específicos que forman uniones no covalentes con la porción Fc de la molécula de IgE. Se calcula que un basófilo presenta de 10,000 a 40,000 de estos receptores. La vida media normal de la IgE en el suero es de dos a tres días. Sin embargo, la IgE puede permanecer unida a las células durante semanas. Al calentar la IgE a 56°C durante 30 minutos se destruye su capacidad para unirse a las células blanco. Para desencadenar la liberación de moduladores de la célula cebada o del basófilo, el antígeno debe interactuar cuando menos con dos moléculas de IgE adyacentes. Este enlace cruzado produce cambios locales en la membrana, iniciando la liberación de los mediadores. Las células cebadas recubiertas de IgE también pueden ser estimuladas en forma experimental mediante la inducción de enlaces cruzados con anti-IgE.

Existen dos tipos de receptores de IgE. El receptor de IgE de alta afinidad sobre basófilos y células cebadas se ha denominado $Fc_{\epsilon}R$ I; el $Fc_{\epsilon}R$ II posee afinidad baja para IgE y se encuentra en diversos leucocitos, incluyendo monocitos, macrófagos, eosinófilos, plaquetas y células T y B. Los receptores de alta o baja afinidad de IgE son diferentes desde el punto de vista antigénico; tienen distinta estructura y son codificados por genes separados. El $Fc_{\epsilon}R$ I está compuesto de tres cadenas de polipéptidos,¹ mientras que el $Fc_{\epsilon}R$ II consiste de una sola cadena polipeptídica.^{2,3} Es probable que el $Fc_{\epsilon}R$ II desempeñe un papel importante en la inmunidad contra las infecciones parasitarias y en la regulación isotipo-específica de la síntesis de IgE.^{4,5} El hallazgo inesperado de que el $Fc_{\epsilon}R$ II es idéntico al marcador de superficie celular leucocitario CD23 ha aumentado el interés en esta molécula debido a que se ha demostrado que el CD23 regula la diferenciación y activación de las células B.⁶

Los estudios indican que la interacción entre la IgE y el receptor Fc_ER I puede ser interrumpida por un péptido compuesto de 76 aminoácidos.⁷ La estructura de este péptido corresponde a una porción de la molécula IgE en la unión de los dominios C_E2 y C_E3 (residuos 301 a 376). Los estudios *in vitro* han demostrado que este péptido bloquea la unión de IgE al receptor Fc_ER I e impide la liberación de histamina. *In vivo*, este péptido evita la transferencia pasiva de las reacciones cutáneas de hipersensibilidad inmediata. Estos péptidos pueden representar un método potencial para el tratamiento de las enfermedades alérgicas.

La hipersensibilidad inmediata puede transferirse de manera pasiva con suero que contenga IgE. Cuando el suero de individuos alérgicos al antígeno de ambrosía se inyecta en la piel de un sujeto normal, la IgE se une a las células cebadas de la piel. Si el antígeno de ambrosía se inyecta en el mismo sitio días o incluso meses después, reaccionará con las células cebadas cubiertas de anticuerpos ocasionando la liberación de moduladores y produciendo una pápula con hiperemia local también conocida como reacción de Prausnitz-Küstner. Ya no se utiliza esta prueba por el riesgo de hepatitis sérica y síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA). La IgE humana puede sensibilizar la piel de especies muy relacionadas como chimpancés y monos, pero no la de especies más distantes.

REGULACION DE LAS RESPUESTAS DE IgE EN LOS INDIVIDUOS ATOPICOS

Debido a que se han encontrado alteraciones genéticas en los individuos atópicos, algunos investigadores han sugerido un fenotipo llamado alérgico. Esta idea se basa en que los individuos atópicos tienen una mayor respuesta a los alérgenos, que depende de genes específicos ligados al locus de los antígenos de histocompatibilidad (HLA, por sus siglas en inglés, n. del t.), y un aumento en la producción total de IgE, que no es dependiente del HLA. Al parecer, los mecanismos reguladores responsables de controlar la síntesis de IgE en individuos atópicos son múltiples y tienen una base genética.

Las células dendríticas desarrolladas de la mucosa respiratoria, que poseen moléculas de clase II del complejo principal de histocompatibilidad (CPH) funcionan como trampas intraepiteliales para los alérgenos inhalados. El número de estas células dendríticas en el epitelio nasal de los pacientes alérgicos al polen es significativamente mayor durante la primavera.⁸ Las moléculas de HLA clase II que son características de las personas atópicas y que se encuentran sobre la superficie de las células dendríticas pueden unirse en forma preferente a péptidos alérgicos para formar complejos bimoleculares que pueden ser reconocidos por receptores localizados sobre linfocitos T sensibilizados. Por lo tanto, las personas atópicas pueden heredar secuencias específicas de aminoácidos dentro de sus moléculas de HLA de clase II que, cuando se expresan sobre la membrana de las células dendríticas de la mucosa respiratoria, se unen en forma estable y preferente a algunos péptidos alérgicos. Las interacciones de estos complejos antígeno-CPH con los receptores de linfocitos T sensibilizados en forma adecuada puede desencadenar la proliferación de estos linfocitos T y la producción de citocinas que participan en la producción de IgE.

Otra alteración característica de las personas atópicas es el desarrollo progresivo de una mayor proporción de clonas semejantes al T_{H2} que son capaces de producir grandes cantidades de interleucina-4 (IL-4), pero que producen muy poco o nada de interferón gama, una condición que parece favorecer las respuestas de IgE. Las clonas de células T $CD4^+$ de personas atópicas que responden a alérgenos específicos favorecen la síntesis de IgE por los linfocitos B autólogos, mientras que las clonas de linfocitos T $CD4^+$ de individuos no alérgicos que responden al mismo alérgeno, no lo hacen.⁹ Esta actividad cooperadora de las células T es dependiente de IL-4, porque sólo las clonas de células T que expresan ARNm detectable para la IL-4 pueden inducir la síntesis de IgE sin la adición de IL-4 exógena.

El desequilibrio entre el número de subgrupos de linfocitos T que producen IL-4 y el de los que producen interferón gama puede ser una de las alteraciones responsables de la hipersecreción de IgE en los individuos atópicos. Este desequilibrio ha sido demostrado en tejidos que contienen infiltrados inflamatorios inducidos por IgE. Por ejemplo, la mayoría de los linfocitos T aislados de los infiltrados conjuntivales de pacientes con conjuntivitis primaveral son linfocitos T_{H2} , que son capaces de secretar IL-4 e inducir síntesis de IgE. Por el contrario, el número de linfocitos T_{H1} , que producen interferón gama, es bajo en estos tejidos.¹⁰ Además, las clonas de linfocitos T específicos a alérgenos, derivados de personas atópicas, secretan principalmente IL-4 e interleucina-5 (IL-5), y sólo pequeñas cantidades de interleucina-2 (IL-2) e interferón gama. Por el contrario, en los pacientes atópicos, las clonas de linfocitos T sensibilizados por antígenos bacterianos secretan principalmente IL-2 e interferón gama, con cantidades limitadas de IL-4 e IL-5.^{11,12} Sin embargo, las clonas de células T derivadas tanto de personas atópicas como no atópicas son principalmente de tipo T_{H1} para los agentes infecciosos y T_{H2} para los parásitos, aunque en respuesta a los aeroalérgenos, las clonas de linfocitos T derivados de individuos no atópicos son sobre todo T_{H1} y las derivadas de individuos atópicos son T_{H2} .^{13,14} Estos hallazgos sugieren que durante la inmunización natural a ciertos agentes infecciosos ocurre una expresión preferente semejante de subtipos de linfocitos T_{H1} o T_{H2} en personas atópicas y no atópicas. Sin embargo, por su predisposición genética, los individuos atópicos parecen desarrollar mayor número de células T_{H2} en respuesta a aeroalérgenos, lo que aumenta la producción de IgE. Por el contrario, las personas no atópicas pueden no desarrollar células T_{H2} , o sobre todo T_{H1} , en respuesta a aeroalérgenos, favoreciendo la producción de IgG.

La elección del isotipo de la inmunoglobulina ocurre en etapas muy tempranas durante la respuesta inmunológica, y está determinada por el orden en que se secretan varias citocinas. En personas atópicas, la expresión preferente de moléculas de HLA que se unen a péptidos aeroalérgénicos, actúa en conjunto con un microambiente particular (determinado por la puerta de entrada, la dosis del alérgeno y la frecuencia del estímulo, así como por las propiedades de las células presentadoras del antígeno y el patrón de producción de citocinas), para influir en la diferenciación de las células T_H hacia el llamado fenotipo alérgico.

Interleucina-4

El cultivo por tiempo prolongado de células T cooperadoras derivadas de ratones produce diferenciación hacia una de dos tipos de clonas que tienen patrones específicos de secreción de linfocinas.¹⁵ Las clonas T_{H1} secretan IL-2, interferón gama y linfoxina, también llamado factor de necrosis tumoral-β (FNT-β). Las clonas T_{H2} secretan IL-4 e IL-5. Las células T_{H1} participan en las reacciones de hipersensibilidad tardía y en la síntesis de IgM y de algunas subclases de IgG. Se observa respuesta de las células T_{H2} en las reacciones alérgicas y en la respuesta del huésped contra algunos parásitos. Sin embargo esta respuesta no suele ser benéfica, y la respuesta protectora del huésped ante los parásitos con frecuencia depende de las células T_{H1}.

La IL-4 inhibe la proliferación y maduración de los linfocitos T_{H1}, y el interferón gama inhibe el crecimiento y expansión de los linfocitos T_{H2}. Además, se ha demostrado que una citocina producida por las células T_{H2}, llamada interleucina-10 (IL-10), suprime la producción de citocinas por las clonas T_{H1}.¹⁶

Los estudios realizados muestran que la IL-4 estimula la producción de IgE y el interferón gama la inhibe. Algunos investigadores consideran que el desequilibrio en la cantidad o en la función de las células T cooperadoras T_{H1} y T_{H2} puede ocasionar aumento en la predisposición de atopia. En la actualidad esta hipótesis está siendo evaluada.

La IL-4, que posee un peso molecular de 20 kd, originalmente se denominó factor estimulador 1 de las células B porque podía promover la proliferación de células B estimuladas por anticuerpo anti-IgM. Los estudios iniciales demostraron que la IL-4 incrementaba en forma selectiva la producción de IgG1 e IgE y suprimía la producción de IgG2b e IgG3 por las células B murinas que fueron estimuladas *in vitro* con polisacárido.¹⁷ Otros estudios iniciales mostraron de manera indirecta que la IL-4 está implicada en la producción de IgE *in vivo*. Los ratones infectados con la larva de *Nippostrongylus brasiliensis*, un helminto, desarrollan un incremento de 100 veces en el nivel sérico de IgE a las dos semanas de la inoculación. Este aumento fue bloqueado por la administración de anticuerpos anti-IL-4.¹⁸

En la actualidad ya se ha producido el gen de la IL-4 por clonación en ratones y en humanos.^{19,20} Los experimentos realizados en ratones, en los que se administró IL-4 recombinante purificada en una gran variedad de dosis, confirmaron que esta interleucina aumentaba la secreción de IgG1 e IgE y suprimía la secreción de IgM y de los otros isotipos de IgG.²¹ Estos efectos ocurren en diferentes concentraciones; en concentraciones de 100 y 10,000 U/ml la IL-4 produce elevaciones máximas en la secreción de IgG1, mientras el aumento gradual de la concentración de IL-4 causa un incremento progresivo en la secreción de IgE. En humanos, la IL-4 produce un aumento parecido en la síntesis y en la secreción de IgE por las células B.²²⁻²⁴ En algunos casos esta respuesta puede ser inhibida por anticuerpos contra IL-4 y por interferón gama.

Parece que la IL-4 funciona como un factor de transformación, convirtiendo a las células productoras de

IgM en células productoras de IgE, más que estimulando nuevamente la síntesis de IgE.²⁵ Mientras la administración de anticuerpos anti-IL-4 puede bloquear la producción de IgE en ratones, no produce el mismo efecto en humanos con alergias. Este hallazgo junto con otros datos experimentales (ver adelante) ha llevado a los investigadores a concluir que la IL-4 es necesaria, pero no suficiente, para transformar a las células B precursoras productoras de IgM en células productoras de IgE. Se requieren una o más señales para estimular la secreción de IgE por las células B.

Se ha propuesto que uno de los mecanismos responsables del control de la producción de IgE en los humanos consiste en la comunicación, o interacción intercelular, entre los linfocitos T y B. De acuerdo con este modelo, se requieren dos señales para inducir la secreción de IgE. La primera, la exposición del linfocito B a la IL-4, induce la transcripción de línea germinal de la cadena-E. La segunda señal, que consiste en la interacción entre las células T y B, inicia la expresión de ARNm-E maduro, lo que causa que los linfocitos B se diferencien en células plasmáticas productoras de IgE. Esta interacción intercelular está restringida por el CPH.²⁷ El modelo también explica porqué los anticuerpos contra IL-4 tienen dificultades para bloquear la producción de IgE en los humanos. La transferencia de IL-4 de linfocitos humanos T a B puede ocurrir a nivel de la membrana celular, y si estas células mantienen un contacto directo, es posible que los anticuerpos no puedan evitar que ocurra la transferencia. Otros factores que pueden promover la síntesis de IgE dependiente de IL-4 incluyen a la infección de las células B por virus Epstein-Barr y la acción del antígeno de superficie CD40 sobre las células B.²⁸ Las citocinas como el interferón gama, el interferón alfa y el factor- β de transformación del crecimiento (FTC- β), así como el eicosanoide prostaglandina E₂ (PGE₂), inhiben también la síntesis de IgE dependiente de IL-4.^{29,30}

Debido a que la IL-4 desempeña varias funciones en la síntesis de anticuerpos, parece que fármacos con diferentes actividades podrían utilizarse para controlar enfermedades alérgicas: aquellos que interfieren con la secreción de IL-4, los que bloquean su unión al receptor de IL-4, o los que contrarrestan sus efectos sobre las células B, como el interferón gama. Además, debido a que el efecto estimulador de la IL-4 sobre la secreción de inmunoglobulinas depende de la concentración de IL-4 y es específico para cada clase de inmunoglobulina, deberá ser posible disminuir en forma selectiva los efectos de la estimulación antigénica productora de alergia sin comprometer otras respuestas de anticuerpos. En experimentos realizados en animales se ha encontrado que varios agentes suprimen la respuesta de IgE. Estos agentes incluyen anticuerpos anti-idiotípicos, factores supresores solubles específicos de IgE y antígenos modificados (antígenos E de la ambrosía desnaturalizado con urea, ácido dinitrofenil-D-glutámico o DFG, alcohol dinitrofenil-polivinil, ovalbúmina-DFG y ovalbúmina-polietilenglicol).

ALERGENOS

Los alergenios son antígenos que inducen, de manera preferente, la formación de IgE. Todos los alergenios son proteínas, pero hasta donde se sabe no presentan características fisicoquímicas comunes que permitan clasificarlos en una categoría distinta a la de otros antígenos; esto ha sido verificado por el análisis molecular de la estructura primaria y terciaria de varios alergenios. Los datos de laboratorio

apoyan el concepto de que el bajo peso molecular y rápida solubilidad de los alérgenos, así como la vía de administración y dosis, son factores clave que influyen en el desarrollo de anticuerpos de IgE en el humano.³¹ Es interesante hacer notar que la mayor parte de los helmintos inducen la producción específica de cantidades elevadas de IgE, ocasionando un aumento en los niveles séricos de esta inmunoglobulina, quizá por la acción de factores inespecíficos de las células T cooperadoras. Se pueden inducir en forma experimental concentraciones elevadas de IgE específica al inyectar a un animal antígenos y helmintos parásitos, como los del género *Ascaris*. Por el contrario, puede suprimirse la producción de IgE específica al inyectar al animal el antígeno combinado con adyuvante completo de Freund, una emulsión de antígeno en agua y aceite a la que se añaden micobacterias muertas. La diferencia entre los niveles de IgE producidos por la mezcla que contiene el parásito y la que contiene el adyuvante completo de Freund es consecuencia del tipo de factor producido por la célula T. La inyección de la mezcla del parásito provoca sobre todo la formación de factores glucosilados (potenciadores), mientras que la administración de la mezcla con el adyuvante ocasiona la formación de factores no glucosilados (supresores).

Aunque los antígenos que ocasionan la producción de IgE no parecen poseer características comunes, la capacidad del huésped para responder al antígeno mediante la producción de IgE se encuentra bajo control genético. En los humanos existe una notable predisposición familiar para los trastornos atópicos. La herencia se encuentra ligada a un determinado locus del haplotipo HLA dentro de cualquier familia. Además, la producción específica de IgE ante un antígeno en algunos individuos de raza blanca está relacionada con algunos haplotipos específicos del sistema HLA. Por ejemplo, la ambrosía Ra3 se relaciona con los antígenos HLA-A2 y HLA-A28, la ambrosía Ra5, con los antígenos HLA-Dw2 y HLA-B7, y el pasto de centeno I con los antígenos HLA-B8 y el HLA-Dw3. El análisis secuencial del ADN genómico de individuos que responden a los pólenes del pasto y de los que no responden, indica que la respuesta de anticuerpos está muy relacionada con la secuencia glu-try-ser-thr-ser (EYSTS), que está presente en las primeras regiones polimórficas de las cadenas polipeptídicas DRB1 del HLA-DR3, HLA-DR5 y HLA-DRw6. Este hallazgo sugiere que la secuencia EYSTS es importante en la presentación de un epítipo del polen del pasto.³²

La IgE sérica total y la IgE específica para un antígeno en particular pueden medirse con técnicas de radioinmunoanálisis que detectan cantidades tan pequeñas como 100 pg de IgE.

MEDIADORES DE LA HIPERSENSIBILIDAD INMEDIATA

Las células cebadas y los basófilos contienen diversos moduladores preformados con potente actividad biológica [ver tabla 1]. Las células cebadas contienen quimasa, una enzima semejante a la quimiotripsina, mientras que los basófilos contienen una esterasa semejante a la calicreína. Otros moduladores son generados después de que las células cebadas son activadas. Cuando se liberan, los moduladores pueden aumentar la permeabilidad vascular, aumentar la secreción de las glándulas mucosas nasales y bronquiales y la contracción del músculo liso en bronquiolos y vasos sanguíneos pequeños. Los eosinófilos y los neutrófilos son convocados a esta zona y la bradisinina se genera por una esterasa

similar a la calicreína. El aumento en la permeabilidad capilar origina la entrada de proteínas plasmáticas hacia el tejido, incluyendo anticuerpos, complemento, proteínas coagulantes y generadores de cininas, que incrementan la inflamación. La manifestación clínica final de estas reacciones depende del sitio afectado. Las manifestaciones incluyen anafilaxia sistémica, urticaria, asma, rinitis, vasculitis e infiltrados celulares en los bronquios o en pólipos nasales.

Tabla 1 Mediadores de la hipersensibilidad inmediata en humanos

	<i>Mediador</i>	<i>Características</i>	<i>Estudios</i>	<i>Funciones</i>
N o a l m a c e n a d o s (d e r i v a d o s d e l i p i d o s)	Histamina	β -Imidazoletilamina PM =111	Contracción del íleon encobayos Radioligando específico Inmunofluorescencia	Aumento de la permeabilidad vascular Elevación del AMPc Contracción del músculo liso Quimiotaxis
	Factor quimiotáctico de neutrófilos de alto peso molecular	PM $\geq$ 750,000	Movimiento directo de neutrófilos por un filtro debido a un gradiente	Quimiotaxis e inactivación de neutrófilos
	Heparina	Proteoglucano macromolecular ácido PM= 60,000-250,000	Activación de antitrombina III Metacromasia	Anticoagulación Acción anticomplemento Estabiliza las proteasas de los gránulos
	Condroitín sulfato E	Glucosaminoglucanos Acido D-Glucorónico (GlcUA)-N-acetil-D- galactosamina (GalNAc)-4,6-disulfato	Cromatografía líquida de alta presión	Estabiliza las proteasas de los gránulos
	Triptasa	Endoproteasa de serina (el precursor activo de un tetrámero, PM=140,000)	Separación de sustratos semejantes a tripsina (péptidos sintéticos)	Genera C3a a partir de C3 Ruptura de fibrinógeno Aumenta la contractilidad del músculo liso en respuesta a la histamina
	Quimasa	Endoproteasa de serina; PM=30,000	Separación de sustratossemejantes a quimotripsina	Inactiva la bradisinina Convierte angiotensina I en angiotensina II
	Catepsina G	Proteasa neutra ; PM=28,000-30,000	Inmunohistoquímica	Desconocida

	CarboxipeptidasaA	Homóloga a las carboxipeptidasas pancreáticas A y B;PM=35,000	Separación de los residuos fenilalanina y leucina carboxiterminales de la angiotensina I	Fragmenta neuropéptidos
	Factor de necrosistumoral- <i>alfa</i> (FNT- <i>alfa</i>)	Proteína no helicoidal rica en regiones laminares <i>beta</i> ; PM=17,000	Bioensayo (lisis de las células L murinas) Inmunoensayo	Citólisis/citoestasis Activación de leucocitos Cicatrización de las heridas
P r e f o r m a d o s (a s o c i a d o s a g r á n u l o s)	Leucotrienos C ₄ ,D ₄ y E ₄ (sustancia de reactivación lenta de anafilaxia, SRL-A)	Cisteinil eicosatetraenoato, productos del metabolismo del ácido araquidóico PM = 439-625	Radioinmunoensayo Cromatografía líquida de alta presión	Contracción de los bronquiolos humanos Aumento de la permeabilidad vascular
	Factor activador de plaquetas (AGEPC)	Estructura similar a lípidos PM = 300-500	Liberación de C ¹⁴ -5HT de las plaquetas	Quimiotaxis de eosinófilos Secreción Agregación
	Factor quimiotáctico lipídico Factor quimiocinético lipídico	Productos lípidos del metabolismo de ácido araquidónico PM = 360	Atracción quimiotáctica de neutrófilos Atracción quimiocinética de neutrófilos	Movimiento e inactivación de neutrófilos
	Prostaglandina D ₂	Lípidos cíclicos producto del metabolismo del ácido araquidónico PM = 305	Radioinmunoensayo Bioensayo	Efectos vasoactivos en músculo liso
	Leucotrieno B ₄	Eicosatetraenoato, producto del metabolismo del ácido araquidónico PM = 336	Radioinmunoensayo Cromatografía líquida de alta presión	Aumento de la permeabilidad vascular Quimiotaxis de neutrófilos y eosinófilos Aumento en la adherencia de los neutrófilos
N o	Interleucina I (IL-1)	Hormonas polipeptídicas (IL-	Bioensayo (producción de IL-2	Actúa como pirógeno Agente

a l m a c e n a d o s (c i t o c i c i n a s)		1 α ,IL-1 β , IL-1 α); PM=17,500	por células T murinas) Inmunoensayo	proinflamatorio Promueve la reabsorción ósea Estimula la cicatrización de las heridas
	Interleucina-3 (IL-3)	Polipéptido, PM=15,000-17,000	Bioensayo (apoyo al crecimiento de células que respoden a la IL-3) Inmunoensayo	Aumenta la proliferación y diferenciación de las células cebadas Estimula la hematopoyosis (célula tronco pluripotenciales)
	Interleucina-4 (IL-4)	Polipéptido PM=15,000	Bioensayo (proliferación de células T) Expresión de CD23 en las líneas celulares B Inmunoensayo	Promueve la síntesis de IgE Disminuye la producción de citocinas (antinflamatorio)
	Interleucina-5 (IL-5)	Polipéptido PM=18,000	Bioensayo (proliferación de células de eritroleucemia) Inmunoensayo	Promueve la diferenciación de eosinófilos e induce eosinofilia Estimula el crecimiento y diferenciación de las células B
	Interleucina-6 (IL-6)	Polipéptido PM=21,000-26,000	Bioensayo (estimula la producción de Ig, promueve el crecimiento de líneas celulares hibridomas dependientes de IL-6) Inmunoensayo	Promueve el crecimiento y diferenciación de muchos tipos celulares Induce respuestas de fase aguda
	Factor estimulador de colonias de granulocitos y macrófagos (FEC-GM)	Polipéptido, PM=18,000-32,000	Bioensayo (crecimiento clonal de células progenitoras, proliferación de células blanco) Inmunoensayo	Factor de crecimiento que estimula el desarrollo clonal de progenitores de granulocitos y macrófagos normales Favorece la función

			de las células efectoras maduras
PM - peso molecular AGEPC- acetil gliceril éter fosforil colina AMPc- monofosfato cíclico de adenosina ¹⁴ C-5-HT-carbono 14-5 hidroxitriptamina			

Se ha identificado un grupo importante de moduladores secundarios, los leucotrienos.^{33,34} Tres de estos compuestos, los leucotrienos C₄, D₄ y E₄, constituyen lo que se ha conocido durante mucho tiempo como la sustancia de reacción lenta de la anafilaxia (SRL-A); éstos son broncoconstrictores y estimuladores muy potentes de la permeabilidad vascular. El leucotrieno B₄ tiene atracción quimiotáctica y quimiocinética para los leucocitos.

El nombre leucotrienos se deriva de un grupo característico de tres dobles enlaces conjugados que ocurren dentro de la cadena de un ácido graso no ramificado de 20 átomos de carbono. Los leucotrienos C₄, D₄ y E₄ también contienen de uno a tres aminoácidos entre los que se encuentra la cisteína; los leucotrienos se forman después de que la enzima 5-lipoxigenasa actúa sobre el ácido araquidónico para generar los compuestos inestables intermedios necesarios. Las prostaglandinas también se derivan del ácido araquidónico, pero a través de la acción de la cicloxigenasa, y desarrollan funciones relacionadas con la inflamación.

La mayor parte de los agentes antiinflamatorios no esteroideos (AINE), como el ácido acetilsalicílico, inhiben la cicloxigenasa bloqueando de esta forma la síntesis de prostaglandinas pero no de leucotrienos. Los esteroides inhiben la liberación de ácido araquidónico y suprimen la síntesis de prostaglandinas y leucotrienos, lo que explica algunos de sus efectos antiinflamatorios adicionales. El conocimiento actual de la estructura molecular y el origen biológico de los leucotrienos pueden llevar al desarrollo de agentes terapéuticos que afecten de manera específica su actividad. Por ejemplo, se están estudiando medicamentos que inhiben a la enzima 5-lipoxigenasa y a los antagonistas del receptor del leucotrieno D₄ para el tratamiento del asma.

Los estudios indican que las células cebadas secretan diversas linfocinas (IL-1, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, interferón gama y factor estimulador de colonias de granulocitos y macrófagos [FEC-GM]) después de la interacción específica entre el antígeno y la IgE sobre la superficie de las células cebadas. La liberación de linfocinas también puede ser inducida por estímulos inespecíficos, como la exposición de la membrana de las células cebadas a ionóforos de calcio.³⁵ Los múltiples mediadores de las células cebadas tienen una gran variedad de acciones. Cuando estas linfocinas son liberadas en sitios de inflamación pueden reclutar, preparar y activar neutrófilos, eosinófilos y macrófagos; aumentar la secreción de inmunoglobulinas y potenciar la producción y la diferenciación de más células cebadas. Por consiguiente, las células cebadas pueden desempeñar una función importante para perpetuar la inflamación crónica que caracteriza a las enfermedades respiratorias alérgicas.

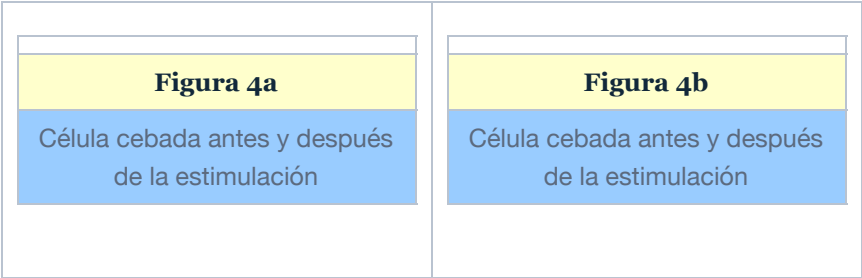
Algunos de los moduladores de la hipersensibilidad inmediata pueden liberarse de otras células, como neutrófilos o monocitos. Además, otros mecanismos pueden estimular la liberación de linfocinas de las células cebadas. Los complejos antígeno-anticuerpo que contienen anticuerpos fijadores de complemento pueden desencadenar la vía clásica del complemento generando anafilatoxinas C3a y C5a, que pueden estimular la liberación de los moduladores de las células cebadas. La activación de la vía alterna del complemento mediante otros estímulos, incluyendo la agregación de IgE, tendrá los mismos efectos. Los leucocitos polimorfonucleares y mononucleares contribuyen de manera importante a la inflamación inducida por complejos inmunes y a la resistencia inespecífica contra la entrada de cuerpos extraños. Durante la fagocitosis liberan mediadores incluyendo SRL-A, factor quimiotáctico indistinguible del factor quimiotáctico de anafilaxia de los eosinófilos, y péptidos vasoactivos. Estas sustancias producen síntomas similares a aquellos ocasionados por los moduladores de las células cebadas. Algunos componentes de los eosinófilos, como la proteína básica principal, también pueden tener efectos tóxicos sobre células del epitelio bronquial y contribuir a la respuesta inflamatoria crónica que caracteriza al asma.

Al igual que las células cebadas, los basófilos pueden ser estimulados para secretar histamina y otros mediadores después de la interacción del antígeno con la IgE unida a la superficie o a través de otros mecanismos, incluyendo la exposición a las anafilatoxinas C3a y C5a. Otro mecanismo para la liberación de mediadores de las células cebadas y de los basófilos que está adquiriendo cada vez más relevancia es la acción de los factores liberadores de histamina (FLH) inducidos por linfocinas. Los FLH fueron descritos por primera vez en 1979.³⁶ Desde entonces, están bajo estudio intensivo los tipos de células que producen estas citocinas y la identidad de los factores específicos involucrados. Las células T, las células B y los macrófagos pueden elaborar FLH y diversas formas moleculares del grupo heterogéneo de factores descrito.³⁷ La IL-3 y el FEC-GM pueden estimular la liberación de histamina, aunque la relación entre estas sustancias y los FLH anteriormente descritos sigue siendo desconocida. Además, la IL-3 y el interferón gama (pero no el interferón alfa o el interferón beta) pueden potenciar la liberación de histamina inducida por otros estímulos. Por otra parte, las células de donadores alérgicos responden con más intensidad a los FLH que las células de donadores sin atopia. Es importante destacar que un tipo de FLH, IgE⁻ funciona de manera independiente a la IgE, mientras otro tipo de FLH, IgE⁺, se une a la IgE y es dependiente de esta inmunoglobulina. Estos hallazgos indican que cuando los factores de liberación de histamina están presentes en sitios de inflamación de tipo alérgico, algunas linfocinas (v.gr., IL-3 e interferón gama) incrementarán la liberación de histamina por los basófilos y participarán en la patogenia de la alergia respiratoria.

MECANISMOS REGULADORES DE LA HIPERSENSIBILIDAD INMEDIATA

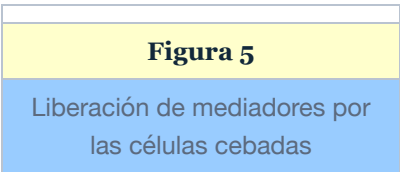
Los enlaces cruzados de la IgE producida por los antígenos sobre las células cebadas activan una esterasa de serina, ocasionando la degranulación explosiva de las células. La activación comprende una serie compleja de etapas bioquímicas que incluyen la transmetilación de los fosfolípidos de la membrana, la activación de cinasas proteicas y de adenil ciclasa, la elevación temprana de los niveles intracelulares de

monofosfato cíclico de adenosina (AMPC) y la apertura de los canales del Ca^{2+} . Los estudios de microscopía electrónica indican que durante la degranulación los gránulos periféricos se hinchan, pierden su electrodensidad y se fusionan; salen de la célula cebada a través de los canales formados por la fusión de las membranas de los gránulos con la membrana de la superficie celular [ver figura 4]. A continuación, la histamina y otros moduladores se liberan de los gránulos mediante el intercambio de cationes con iones de sodio.



Este proceso está regulado en varios niveles:

1. La intensidad de la reacción depende de la cantidad de IgE que se une a las células, la afinidad del anticuerpo por el antígeno y la cantidad de antígeno presente. Asimismo, influyen sobre la intensidad las células T supresoras y los anticuerpos IgG bloqueadores.
2. La liberación de mediadores es regulada por nucleótidos cíclicos intracelulares. Los agentes que producen elevación prolongada del AMPc llevan finalmente a la disminución de los mediadores; los agentes que aumentan el monofosfato cíclico de guanosina (GMPc) producen el efecto opuesto. Estos agentes actúan mediante receptores localizados en la superficie celular [ver figura 5].



3. La histamina puede ejercer un control de retroalimentación negativa mediante el estímulo de adenilciclase que incrementa los niveles de AMPc, de tal forma que se evita mayor liberación de histamina por las células cebadas.
4. Se considera que los eosinófilos, atraídos al área por factores quimiotácticos, poseen una función de control. Contienen histaminasa, que destruye la histamina, y fosfolipasa D que actúa sobre el factor activador de las plaquetas (FAP), también denominado acetyl glyceril ether phosphoril choline (AGEPC). Enzimas provenientes de otras células, incluyendo neutrófilos, también participan en la degradación de los mediadores.

El tratamiento de las enfermedades atópicas aprovecha algunos de estos mecanismos de control. Las siguientes formas de tratamiento son algunos ejemplos: disminución de la exposición al antígeno, combinado con inmunoterapia, prevención de la liberación de histamina mediante la administración de cromoglicato sódico, el uso de catecolaminas, como epinefrina e isoproterenol, o de metilxantinas para elevar los niveles de AMPc y disminuir la liberación de mediadores, y el empleo de antihistamínicos para bloquear el efecto de la histamina sobre el órgano blanco.

MECANISMOS EFECTORES DE LA INFLAMACION ALERGICA

Las investigaciones sugieren que mecanismos celulares y moleculares complejos inducen, amplifican y mantienen la inflamación de las vías respiratorias mediada por IgE. Estos mecanismos suelen separarse en los componentes de fase temprana y tardía, y entre las células que participan en los mismos se incluyen las células cebadas, los linfocitos T, los macrófagos, los eosinófilos y los neutrófilos.

Tanto los estudios histológicos como farmacológicos sugieren que la liberación de factores quimiotácticos (v.gr., LTB₄ y FAP) por las células cebadas, debe ser considerada como un mecanismo inductor porque estos factores quimiotácticos son en parte responsables del reclutamiento de células inflamatorias infiltrantes. La liberación de estos factores forma parte de la fisiopatología de las reacciones de fase inmediata y tardía, por lo que une ambas fases.³⁸ Además, las células cebadas, al igual que los linfocitos T_{H2}, liberan citocinas proinflamatorias como IL-3, IL-4, IL-5, IL-6 y FEC-GM.

Durante las primeras horas en las que ocurren las reacciones mediadas por IgE en la piel y los pulmones, se acumulan linfocitos T, y existe evidencia directa e indirecta de que ocurre activación de éstos durante las fases tardías. Los linfocitos T son atraídos a los sitios de inflamación mediada por IgE, en donde se activan e inducen cambios fenotípicos en las células endoteliales. Además, se ha demostrado una asociación estrecha entre el número de células T CD4⁺ que existen en las lesiones y el número de eosinófilos activados en las mismas lesiones.³⁹ Como se describió antes, los linfocitos T_{H2} producen IL-3 e IL-4, que promueven el crecimiento de células cebadas; IL-5, que facilita el crecimiento y diferenciación de los eosinófilos; y FEC-GM, que actúa en forma sinérgica con la IL-5 y la IL-6.

Los monocitos y los macrófagos son capaces de iniciar y mantener la inflamación mediada por IgE. Los macrófagos alveolares aislados de pacientes asmáticos expresan receptores Fc_ER II y pueden ser estimulados por los alérgenos para liberar mediadores.⁴⁰ Además, el líquido del lavado bronquial de enfermos asmáticos que han inhalado un alérgeno demuestra un aumento importante en las enzimas secretoras de los macrófagos, y en el número de monocitos dentro de las vías respiratorias; también existen monocitos circulantes con mayor expresión de receptores del complemento. Por lo tanto, los macrófagos broncoalveolares se activan por la exposición de alérgenos específicos a través de la unión de la IgE a sus receptores Fc_ER II; a continuación secretan LTB₄, FAP, citocinas y enzimas proteolíticas, los cuales facilitan la formación de un infiltrado inflamatorio en la mucosa bronquial.

Los mecanismos de amplificación que pueden participar después del inicio del proceso inflamatorio mediado por IgE incluyen (1) el reclutamiento y activación de eosinófilos y neutrófilos, (2) la liberación de factores liberadores de histamina por células T y macrófagos, (3) la perpetuación de la inflamación por las células epiteliales, (4) la activación de células endoteliales y fibroblastos, y (5) la actividad hematopoyética de citocinas liberadas por células infiltrantes, que promueve la producción de más precursores de leucocitos, en especial de eosinófilos. Se cree que las proteínas derivadas de los gránulos de los eosinófilos (v.gr., proteína catiónica, neurotoxina y proteína básica principal) tienen un papel importante en el desarrollo de lesiones epiteliales durante la inflamación mediada por IgE.⁴¹ Aún más, las células epiteliales contribuyen a este proceso inflamatorio al liberar productos de la vía de la 15-lipoxigenasa, que promueven la liberación de neuropéptidos y de factores de crecimiento y diferenciación para basófilos y células cebadas.

Alergia y atopía

La alergia se refiere a un trastorno en el que las respuestas inmunológicas ante antígenos ambientales causan inflamación tisular y disfunción orgánica. Las características clínicas de cada enfermedad alérgica reflejan la respuesta inflamatoria mediada inmunológicamente en los órganos o tejidos afectados. La diversidad de expresión de la enfermedad alérgica surge de distintos mecanismos inmunológicos efectores, que evocan patrones específicos de daño tisular. En los casos de alergia mediada por anticuerpos de tipo IgE, los factores secuenciales que determinan la expresión de la enfermedad incluyen exposición a un alérgeno (un antígeno capaz de inducir una respuesta alérgica) y sensibilización subsecuente (generación de una respuesta inmunológica), reintroducción del agente sensibilizante y respuesta del órgano blanco. En esta secuencia está implícito el precepto de que un estado clínico de alergia se desarrolla solo en los individuos susceptibles que se enfrentan a antígenos particulares.

En el contexto de la inflamación inducida inmunológicamente por la vía de mediadores de células cebadas-IgE, el término atopía se refiere a un estado genéticamente determinado de producción de anticuerpos IgE dirigidos contra alérgenos ambientales. La atopía afecta al 10 a 30 por ciento de la población de los Estados Unidos, y la rinitis y el asma alérgicos son las manifestaciones clínicas más comunes. La dermatitis atópica es menos común, y la gastroenteropatía alérgica es rara. Los anticuerpos de IgE pueden también causar enfermedades alérgicas no atópicas, como la anafilaxia, la urticaria y el angioedema. Aunque estos procesos patológicos son causados por anticuerpos IgE, no se asocian con propensión genética ni con la hiperreactividad del órgano blanco que caracteriza a la atopía, ni tienen tampoco predilección por el individuo atópico. Además, la rinitis, el asma, la dermatitis eccematosa, la anafilaxia y la urticaria y angioedema pueden ser todos causados por mecanismos diferentes a los anticuerpos IgE.

DIAGNOSTICO GENERAL Y PRINCIPIOS TERAPEUTICOS

Historia clínica y examen físico

La parte más importante de la evaluación clínica en la enfermedad alérgica posiblemente mediada por IgE es la historia clínica. Esta no solo proporciona información diagnóstica, sino que dirige las pruebas y el tratamiento.

Una vez que se detallan las principales molestias, debe preguntarse sobre otros síntomas de origen alérgico. A pesar de que el paciente puede no atribuir los diversos síntomas alérgicos a una etiología común, con frecuencia existe un complejo sintomático. Debe investigarse la presencia de erupciones cutáneas, cefalea, prurito nasal, estornudos, rinorrea, descarga posnasal, congestión nasal, pólipos, irritación ocular, pérdida de la audición, disnea, tos, sibilancias y sensibilidad a la aspirina. Si el paciente tiene varios de estos síntomas es posible que exista alergia; sin embargo, si existen estornudos, rinorrea y congestión nasal sin prurito nasal o irritación ocular, los síntomas pueden no tener origen alérgico. De igual modo, los síntomas nasales u oculares rara vez son manifestaciones de alergia. Los síntomas alérgicos suelen ocurrir en forma intermitente, e incluso cuando son continuos, se caracterizan por periodos de intensidad variable.

Debido a que la propensión para generar anticuerpos de IgE al exponerse a alérgenos está determinada genéticamente, la mayoría de los pacientes alérgicos tienen historia familiar de atopia. Una historia que revela una respuesta clínica positiva al tratamiento previo con antihistamínicos, cromolín, esteroides o inyección de alérgenos sugiere una diátesis alérgica. Aún más, la historia de medicamentos recibidos puede sugerir que los síntomas del paciente se deben a un medicamento en particular. Los aerosoles nasales alfa-simpaticomiméticos, la rauwolfia, los anticonceptivos orales, los betabloqueadores, los antidepresivos tricíclicos u otros medicamentos pueden ser la causa principal de obstrucción nasal. Varias fórmulas de betabloqueadores, incluyendo preparaciones oculares tópicas, pueden causar disnea, tos o sibilancias. Los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ECA) también pueden causar angioedema o tos. Si el médico no pregunta en forma exhaustiva sobre la historia medicamentosa pueden realizarse muchas evaluaciones inútiles.

Una vez que el médico sospecha enfermedad alérgica mediada por IgE, es necesario detallar la historia de alergia para correlacionar los síntomas con el sitio y tiempo de exposición a varios alérgenos [ver tabla 2]. Es crucial establecer la severidad y consecuencia funcional de los síntomas, el momento exacto en que aparecen los síntomas durante el año, y las fluctuaciones sintomáticas en relación con áreas geográficas o ambientales específicas (v.gr., graneros, campo, sótanos y fábricas). También es útil investigar sobre la casa, escuela y ambiente laboral del paciente.

Tabla 2 Alergenos inhalados que producen rinitis, conjuntivitis y asma

- Pólenes (pasto, árboles, hierbas)
- Acaros del polvo(*Dermatophagoides*)
- Proteínas animales (de gato, perro, caballo, cobayos, gerbos y ratas)
- Esporas de moho(*Alternaria*, *Aspergillus*, *Penicillium* y *Cladosporium*)
- Piretrum y piretroides
- Compuestos orgánicos de alto peso molecular derivados de plantas, bacterias e insectos
- Químicos inorgánicos y orgánicos de bajo peso molecular

Los granos de polen ricos en proteína (los gametos masculinos de las plantas) se encuentran entre los alergenos estacionales más importantes.¹ En general, para que el polen sea alergénico debe ser antigénico, debe producirse en grandes cantidades por una planta y diseminarse por el viento. En los Estados Unidos la mayoría de los árboles y pastos, así como ciertas hierbas, producen gran cantidad de polen muy alergénico. La ocurrencia estacional de estos pólenes varía con la localización geográfica y explica la periodicidad de los síntomas alérgicos. Los insectos contribuyen a la transferencia de pólenes entre las plantas que florecen, y estas plantas no son alergenos principales. La vara de oro, que popularmente se considera como la causa de la fiebre del heno, tiene poco significado clínico porque su polen cae rápidamente en el piso. Por el contrario, la ambrosía, que poliniza en la misma época del año que la vara de oro, tiene un polen abundante, pequeño y ligero que se dispersa con el viento, siendo por tanto un alergen importante.

Ciertos hongos, principalmente *Alternaria*, *Aspergillus*, *Cladosporium* y *Penicillium*, son los más alergénicos.⁴² Pueden colonizar muchos hábitats y producir esporas en forma prolífica. Aunque estos alergenos pueden causar síntomas perennes, ciertos climas (cálido y húmedo seguido de airoso) aumentan el número de esporas en el aire, por lo que en los individuos susceptibles existe fluctuación de los síntomas con las estaciones. Del mismo modo, ciertos habitats, como los sótanos húmedos, las áreas de almacenamiento de comida y las zonas de elaboración de composta, constituyen un ambiente óptimo para la producción de esporas.

La excreta de los ácaros del polvo (*Dermatophagoides*) son los principales alergenos en el polvo doméstico.⁴² Debido a que una fuente importante de ácaros del polvo es la caspa humana, estos organismos son muy comunes en la ropa de cama. Los pacientes sensibles al ácaro del polvo tienen síntomas perennes que se exacerban cuando el ácaro prolifera como resultado del mayor calor y humedad dentro de los hogares, y cuando el polvo se aerosoliza durante la limpieza de la casa y la preparación de las camas.

Otra fuente de alérgenos perennes dentro de la casa son las proteínas séricas que se encuentran en la orina o piel de las mascotas, que pasan con facilidad a los muebles, camas y tapetes.⁴² Aunque los gatos y perros son las mascotas más involucradas, muchos otros animales, incluyendo hamsters, conejos y ratones, suelen ser los culpables. En forma semejante, ciertos individuos con ocupación específica, como los veterinarios, granjeros, rancheros y trabajadores de laboratorio, pueden exponerse a gran cantidad de alérgenos de origen animal. En el paciente alérgico siempre debe sospecharse sensibilidad a los animales. Debido a lazo emocionales, los pacientes pueden subestimar este tipo de exposición. Es posible que un paciente con alergia por inhalación que comienza a recaer después de un buen control farmacológico viva en una casa en la que se introdujo recientemente una mascota.

Al evaluar al paciente con enfermedad alérgica mediada por IgE probable o comprobada, debe ponerse especial atención en la piel, los ojos, la nariz, la faringe y el tórax. Las lesiones de la piel de dermatitis atópica son variables y consisten en parches eritematosos, pápulas, vesículas, descamación, formación de costras, liquenificación o combinación de estas lesiones. La distribución de las lesiones varía con la edad del paciente. En adolescentes y adultos la dermatitis atópica tiende a ser pruriginosa, eritematosa, papular, con parches que descaman en la frente, áreas perioritales, cuello, zonas antecubital y poplítea, y manos. La rinoconjuntivitis alérgica se caracteriza por eritema y edema bilateral de la conjuntiva, epífora acuosa ocular y, en ocasiones, edema periorbitario con una coloración azulosa alrededor de los ojos. El examen de la cavidad nasal en los estados agudos de rinitis alérgica demuestra una mucosa pálida y húmeda. Con frecuencia existe secreción nasal acuosa y clara, los cornetes edematosos pueden ocluir por completo los orificios nasales (causando respiración oral) y pueden encontrarse pólipos nasales. La obstrucción nasal de la rinitis alérgica puede acompañarse de acúmulo de líquido en el oído medio. Dependiendo de la gravedad del episodio, el examen torácico en un paciente asmático puede ser normal o demostrar el uso de los músculos accesorios de la respiración, sibilancias inspiratorias y espiratorias difusas, prolongación de la fase espiratoria de la respiración y cianosis. En circunstancias extremas el paciente asmático puede parecer somnoliento y el tórax encontrarse silencioso.

Estudios in vivo e in vitro de IgE

Tanto los estudios in vivo como in vitro pueden ser útiles para evaluar un paciente con enfermedad atópica. Entre los estudios in vivo se encuentran las pruebas cutáneas de hipersensibilidad inmediata, que constituyen una manera conveniente, económica, segura y rápida de identificar a la IgE específica a un alérgeno.⁴³ Para que la prueba sea confiable el sujeto no debe estar recibiendo antihistamínicos (astemizol y otros agentes de acción prolongada que pueden alterar los resultados de las pruebas cutáneas durante seis a ocho semanas después de suspender el tratamiento), el sujeto no debe tener una respuesta de dermatografismo en la piel, no debe ser tan sensible a un alérgeno específico que exista riesgo importante de inducir anafilaxia, y la piel en la que se apliquen los alérgenos debe ser sana.

Las pruebas de pinchazo e intradérmicas son las más empleadas [ver figura 7]. En la prueba de pinchazo, se aplica en la piel una sola gota de alérgeno en solución (extracto concentrado de alérgeno,

típicamente en concentración de 20,000 a 100,000 unidades de alergia [UA]/ml, 1:10 peso en volumen [p/v], o 20,000 unidades de nitrógeno proteico [UNP]/ml), produciendo un piquete suave con una aguja. Veinte minutos después se mide el tamaño de la roncha inducida por histamina en un grado de 1 a 4+ y se compara con otras ronchas en sitios control positivos (histamina) y negativos (solución salina). El componente eritematoso de la respuesta cutánea al alérgeno es un reflejo axónico evanescente que no se considera importante para medir la reacción en la mayoría de los sistemas. Si se sospecha que un paciente tiene una diátesis atópica pero no tiene una respuesta positiva a la prueba del pinchazo, debe realizarse una prueba intradérmica con una dilución 1:10 o 1:100 del extracto concentrado de alérgeno. Los sitios control y el sistema de clasificación usados en las pruebas intradérmicas son idénticos a los de las pruebas de pinchazo.

Figura 7
Métodos de pruebas cutáneas

La interpretación del resultado de una prueba cutánea realizada en forma adecuada requiere de un conocimiento integral de la historia clínica y datos físicos del paciente. Una prueba cutánea positiva solo demuestra que existe un anticuerpo IgE dirigido contra un antígeno determinado, no que el sujeto tenga una enfermedad alérgica o que una persona atópica haya tenido alguna vez una reacción clínicamente significativa al alérgeno. La incriminación de un alérgeno en la patogenia de una diatesis alérgica requiere de la integración de los datos clínicos y las pruebas. En el caso de los antígenos inhalados, una prueba cutánea positiva y una historia que sugiere sensibilidad clínica incriminan en forma intensa al antígeno. Por el contrario, una prueba cutánea negativa y la ausencia de historia de sensibilidad clínica excluyen al alérgeno como clínicamente relevante. Si no existe antecedente de sensibilidad clínica al alérgeno pero la prueba cutánea es positiva, el paciente debe ser revalorado durante la exposición natural al alérgeno. Si no ocurren síntomas, la prueba cutánea positiva del paciente debe considerarse como indicativa de que posteriormente puede desarrollarse una enfermedad inducida por el alérgeno.

La IgE sérica suele medirse por radioinmunoensayo en fase sólida no competitivo y expresarse en unidades internacionales por mililitro (1 UI= 2.4 ng).⁴⁴ Las concentraciones de IgE varían con la edad, sexo, historia familiar de enfermedad alérgica y presencia de alergia. La concentración promedio de IgE es mayor en los individuos atópicos que no atópicos, pero estos valores se traslapan entre sí.

Más importante clínicamente que la cuantificación de la concentración total de IgE en el suero es la medición in vitro de IgE alérgeno específica. Esta prueba es útil en pacientes que no pueden someterse a pruebas cutáneas de hipersensibilidad inmediata, porque han estado tomando antihistamínicos de larga acción o tienen dermatitis extensa, dermografismo o riesgo de anafilaxia. Los ensayos son modificaciones del radioinmunoensayo de fase sólida no competitivo, la prueba radioalergosorbente (RAST) o una variante de RAST es la más empleada⁴⁵ [ver figura 8]. En este ensayo se incubaba una matriz sólida que posee el antígeno con el suero del paciente para permitir la unión de IgE específica. Después

del lavado, el complejo alérgico de fase sólida-anticuerpo se incuba con anticuerpo anti-humano IgE radiomarcado y se lava de nuevo. La cantidad medida de radioactividad unida a la matriz sólida es proporcional a la cantidad de IgE alérgico específica en el suero. Al comparar el valor con estándares conocidos puede determinarse la cantidad de IgE alérgico específica.

Figura 8
Prueba radioalergosorbente.

Los resultados de la prueba RAST correlacionan bien con los de una variante de las pruebas in vivo de provocación para alergias, incluyendo pruebas cutáneas y estímulos nasales o bronquiales, y de pruebas in vitro para liberación de histamina inducida por alérgenos. Sin embargo, la prueba RAST es menos sensible que las pruebas cutáneas de hipersensibilidad inmediata. Como los resultados de las pruebas cutáneas in vivo, los de RAST deben interpretarse en el contexto de la historia y examen físico del paciente.

Principios terapéuticos

Existen tres principios del tratamiento de la enfermedad alérgica mediada por IgE: evitar el alérgico, farmacoterapia e inmunoterapia (inyección del alérgico). Debido a que el desarrollo de la enfermedad alérgica mediada por IgE requiere de la interacción entre el alérgico y el anticuerpo, el primer objetivo del manejo de la alergia es evitar al alérgico [ver tabla 3]. Un individuo que manifiesta sensibilidad tipo IgE a un alimento o medicamento determinado no debe recibirlo. De igual modo, para el manejo óptimo, deben eliminarse del ambiente doméstico del individuo los animales que causen los síntomas alérgicos. Las personas sensibles al ácaro del polvo pueden disminuir su exposición usando ropa de cama de material sintético y fundas plásticas con cierre para las almohadas, colchón y box spring, manteniendo una humedad interior de 50 por ciento o menos y una temperatura ambiente menor de 68°F, y eliminando los muebles tapizados y las cortinas de la habitación. Para eliminar la exposición a las esporas, el paciente debe evitar entrar a graneros, podar pasto y rastrillar hojas. Las áreas húmedas de la casa, en especial el sótano, deben contar con equipo deshumidificante. Para prevenir el crecimiento de moho los filtros de deshumidificación deben cambiarse o limpiarse con regularidad. Es prácticamente imposible evitar otros antígenos inhalados, como pasto, árboles y pólenes. Sin embargo, los equipos de aire acondicionado y los sistemas de filtración de aire pueden disminuir la carga de alérgicos aéreos.⁴⁶

Tabla 3 Control ambiental para el tratamiento de la alergia

Medidas generales

- Eliminar irritantes del hogar, especialmente humo de cigarro
- Mantener una humedad relativa de 50% o menos usando aire acondicionado y dehumidificadores

Medidas específicas

- Pólenes: usar aire acondicionado y mantener las ventanas de la casa y auto cerradas, durante la sesión de mayor polinización evitar las actividades al exterior
- Mohos: los mohos externos pueden eliminarse manteniendo las ventanas cerradas, usar extractores en el baño y cocina para mantener la humedad en 50% o menos
- Acaros del polvo: cubrir colchones, box spring y almohadas con cubiertas impermeables, toda la ropa de cama debe lavarse con agua caliente ($>130^{\circ}\text{F}$) una vez por semana, usar almohadas sintéticas. Si es posible eliminar tapetes y mantener la humedad al 50% o menor
- Plumas: remplazar las almohadas de pluma por de Dacron (lavable) y lavarlas en forma regular
- Mascotas: sacar a la mascota de la casa, si el paciente no está de acuerdo, evitar que ésta entre a la recámara. Además, para disminuir la liberación de antígenos la mascota debe bañarse una vez por semana

El segundo aspecto del tratamiento de la alergia es la farmacoterapia sistémica y local para controlar los síntomas alérgicos. El tratamiento consiste en administrar epinefrina, broncodilatadores, antihistamínicos, descongestivos, esteroides, cromoglicato, nedocromil o una combinación de estos agentes. Las intervenciones farmacológicas para manifestaciones específicas de la enfermedad alérgica se detallan más adelante.

La inmunoterapia con el alérgeno, en la que se inyectan por vía subcutánea dosis progresivas del alérgeno, es el tercer aspecto del manejo, y está diseñada para prevenir los síntomas alérgicos que ocurren en el individuo sensibilizado al exponerse al alérgeno. Aunque esta técnica se introdujo por primera vez por Noon en 1911 como tratamiento para la rinitis inducida por polen, solo en los últimos 35 años los estudios doble ciego han validado la eficacia de la inmunoterapia convencional en dosis altas para el tratamiento de la rinitis y el asma causado por alérgenos inhalados específicos.⁴⁷ La inmunoterapia convencional con dosis altas incluye el uso de varios esquemas de inmunización, con el objetivo de alcanzar una dosis de mantenimiento (0.1 a 0.5 ml de una dilución de 1:10 o 1:100 de la mayoría de los extractos de alérgeno) que se repite cada tres a cinco semanas durante varios años.

Deben recibir inmunoterapia los pacientes con enfermedad importante causada por alérgenos inhalados (polen, esporas de hongos, ácaros del polvo o descamación de animales bien definidos) y que no se controlan en forma adecuada por la modificación ambiental y la farmacoterapia. Además, está indicada la inmunoterapia para los pacientes con anafilaxia por picadura de insectos (ver adelante), aunque debe usarse veneno del insecto y no el extracto de todo el organismo.^{48,49} Los pacientes con asma inducida por alérgenos del aire mal controlada no deben recibir inmunoterapia con alérgenos porque el riesgo de efectos adversos es mayor en estos pacientes. Además, aunque ciertos alimentos, químicos, medicamentos y sustancias ambientales poco usuales pueden causar alergia mediada por IgE, la sensibilidad a estos agentes no debe tratarse con inmunoterapia.

Existen varias otras técnicas de inmunoterapia alérgica, incluyendo pruebas y tratamiento cutáneo progresivo (método de Rinkel), provocación subcutánea y neutralización, y provocación sublingual.⁵⁰ Sin embargo, estas técnicas no han sido validadas por estudios controlados estrictos.

RINITIS ALERGICA

La rinitis alérgica es una enfermedad inflamatoria modulada por IgE que afecta las mucosas nasales. Los síntomas suelen comenzar en la niñez o al principio de la vida adulta, pero pueden aparecer a cualquier edad. A menudo ocurre en forma estacional, cuando el polen entra en contacto con las mucosas respiratorias, pero también se puede presentar de manera persistente [ver tabla 2]. Las interacciones específicas entre el antígeno y la IgE ocurren sobre la superficie de las células cebadas submucosas, dando lugar a la liberación de mediadores y a la producción de síntomas.⁵¹

Manifestaciones clínicas

Los síntomas leves de rinitis alérgica incluyen prurito nasal, rinorrea y estornudos; síntomas más severos comprenden paroxismos violentos de estornudos y obstrucción total del flujo aéreo causado por cantidades abundantes de moco.⁵² Otros síntomas son epífora y ardor ocular, irritabilidad, fatiga, letargo y anorexia. Estos síntomas pueden exacerbarse por irritantes inespecíficos como el humo del cigarro, los aerosoles, los aromas fuertes, los perfumes y los insecticidas. La sinusitis infecciosa o inflamatoria agregada causa cefalea maxilofrontal, descarga posnasal y obstrucción nasal persistente. En ocasiones puede demostrarse afección obstructiva leve de las vías respiratorias inferiores sin síntomas clínicos evidentes de asma bronquial.

Los datos al examen físico nasal incluyen membranas mucosas azulosas y pálidas, cornetes edematosos cubiertos con secreciones claras y delgadas, ojeras y respiración por la boca debido a la obstrucción nasal. Algunos pacientes presentan mucosa nasal eritematosa. Los pólipos nasales son raros en la rinitis no complicada. Se puede observar epífora, congestión escleral y conjuntival, edema periorbitario y retracción de la membrana timpánica. El crecimiento de amígdalas, adenoides y ganglios linfáticos cervicales no es típico de afección alérgica y su presencia indica infección agregada u otra enfermedad.

Diagnóstico

El diagnóstico de rinitis alérgica depende de la obtención de una historia clínica cuidadosa que incluya la identificación de antecedentes familiares de atopia, y de IgE dirigida contra el alérgeno responsable.^{43,53} Deben observarse los patrones estacionales de los síntomas y compararse con la presencia coincidental de polen local. La determinación de IgE específica contra varios alérgenos suele documentarse mediante pruebas cutáneas o por RAST. La prueba cutánea intradérmica o por punción o raspado directo, utilizando los alérgenos apropiados, es la prueba más rápida y barata disponible en la actualidad.^{44,54} Sin embargo, en algunos pacientes (v.gr., aquellos con eccema extenso, dermatografismo notable o aquellos que reciben medicamentos que pueden interferir con la reactividad cutánea) resulta más útil la prueba RAST in vitro.^{44,45}

En la sangre periférica y en las secreciones nasales de pacientes con rinitis alérgica y no alérgica pueden encontrarse cantidades normales o aumentadas de eosinófilos, lo que proporciona escasa información diagnóstica. A menudo el examen de las secreciones nasales en busca de eosinófilos es más útil que el examen en sangre periférica. Pueden obtenerse frotis nasales positivos (más de 20 por ciento de eosinófilos) en aproximadamente 50 por ciento de los pacientes con rinitis alérgica demostrada pero también, aunque rara vez, en personas normales o en aquellas con rinitis no alérgica.⁵⁶ La presencia de numerosos neutrófilos en el frotis nasal indica infección. El nivel sérico total de IgE se eleva en sólo 30 a 40 por ciento de los pacientes con rinitis alérgica. Las radiografías de senos paranasales suelen ser normales en pacientes con rinitis alérgica a menos de que exista sinusitis infecciosa agregada.

En el diagnóstico diferencial de la rinitis alérgica estacional deben considerarse las infecciones virales de las vías respiratorias superiores, el uso excesivo de gotas y aerosoles nasales, el uso de medicamentos específicos como anticonceptivos orales, derivados de la reserpina, betabloqueadores (v.gr., propranolol), inhibidores de la ECA (v.gr., captopril), hidralacina, ácido acetilsalicílico y otros AINE, y la rinitis con relación hormonal que ocurre en forma premenstrual o durante el embarazo. Las manifestaciones de la infección de las vías respiratorias superiores duran menos de una semana y comprenden fiebre, dolor y la presencia de neutrófilos en las secreciones.⁵⁷

Los procesos que deben descartarse en los casos de rinitis alérgica persistente incluyen alteraciones nasales estructurales, como desviación del tabique, y trastornos endócrinos como hipotiroidismo, mastocitosis nasal o rinitis persistente no alérgica de causa desconocida (rinitis vasomotora). Por lo general las alteraciones estructurales pueden diferenciarse mediante la exploración física; la mastocitosis se detecta por el examen de una muestra de biopsia de la mucosa nasal. Los síntomas de la rinitis persistente de causa desconocida suelen ocurrir cuando hay cambios en la temperatura o la humedad o cuando el paciente se expone a irritantes o contaminantes.⁵⁷

Tratamiento

En el tratamiento de la rinitis alérgica se utilizan tres estrategias: evitar los alérgenos responsables, el uso

de antihistamínicos y otros fármacos y la administración de inmunoterapia alérgeno-específica.^{52,57,58}

Aunque no suele ser posible evitar por completo los alérgenos, las medidas tendientes a reducir la exposición suelen brindar cierto alivio [*ver tabla 3*]. La exposición al polvo puede disminuirse mediante el uso de cubiertas a prueba de polvo sobre cojines, colchones, etc. El evitar las actividades al aire libre durante la época de pólenes puede reducir la exposición a estos alérgenos. Los pacientes sensibles a las esporas del moho deben evitar el contacto con el heno y no deben barrer hojas o segar pastos. A menudo son útiles el aire acondicionado y los filtros electrostáticos. Debe promoverse la eliminación de muchos irritantes inespecíficos que exacerban los síntomas (v. gr., tabaquismo, contaminación, polvos).⁴⁶

El uso racional de medicamentos puede eliminar la mayor parte de los síntomas en la mayoría de los pacientes. Los medicamentos utilizados con más frecuencia son los antihistamínicos, que bloquean los receptores H₁. Estos agentes controlan con eficacia los síntomas agudos, como prurito basal y estornudos. La terfenadina, antihistamínico de acción prolongada con escaso o nulo efecto sedante, se administra por vía oral en dosis de 60 mg dos veces al día. El astemizol y la loratadina son otros dos antihistamínicos de acción prolongada y no sedantes que se administran por vía oral en dosis de 10 mg una vez al día. Pueden ocurrir arritmias potencialmente graves (taquicardia ventricular de la variante llamada oscilante o helicoidal) por los cambios farmacocinéticos en la depuración de la terfenadina o el astemizol cuando se administran junto con antibióticos macrólidos (v.gr., eritromicina, troleandomicina, claritromicina y azitromicina), ketoconazol e itraconazol.

El tratamiento antihistamínico aislado a menudo es insuficiente, en especial para la congestión nasal.^{58,59} En estos casos se recomienda la administración oral de fármacos simpaticomiméticos, incluyendo fenilpropanolamina e hidrocloreuro de pseudoefedrina. Debe tenerse precaución cuando se prescriben agentes simpaticomiméticos a pacientes con enfermedad cardiovascular porque estos agentes pueden causar elevación de la presión arterial y la frecuencia cardíaca. El sulfato de pseudoefedrina, simpaticomimético de duración prolongada, puede ser útil en dosis de 120 mg dos veces al día. También existen preparaciones que contienen combinaciones de antihistamínicos y descongestivos.

Si después de evitar los alérgenos y de utilizar antihistamínicos y descongestivos no disminuyen los síntomas, se recomienda la aplicación intranasal de solución de cromoglicato de sodio al cuatro por ciento, que impide la liberación de mediadores de las células cebadas o esteroides tópicos (dipropionato de beclometasona, acetado de flunisolida, budesonida o acetónido de triamcinolona). La dosis de cromoglicato de sodio suele ser de una inhalación en cada narina tres o cuatro veces al día. Los esteroides a menudo se administran en dosis de dos inhalaciones en cada narina dos o tres veces al día. Al controlar los síntomas la dosis puede disminuirse a una dosis diaria. Por lo general, la mejoría clínica es aparente en término de varios días, pero puede ocurrir hasta a las dos semanas. Estas preparaciones de esteroides no suprimen la producción suprarrenal de esteroides en adultos y no causan los efectos colaterales relacionados con la administración sistémica de los mismos. La irritación nasal local es el principal efecto colateral de los esteroides intranasales, y alrededor del 10 por ciento de los pacientes estornudan o sufren cierto ardor o irritación después de su aplicación. Los esteroides sistémicos rara vez

están indicados; sin embargo, en casos muy severos su uso por periodos cortos (hasta una semana) puede disminuir los síntomas de manera notable.⁵⁷

Los pacientes con rinitis alérgica que no logran mejoría clínica satisfactoria con el control ambiental y el tratamiento farmacológico sintomático pueden tratarse con inmunoterapia alérgeno-específica (ver antes). Los extractos de alérgenos específicos se inyectan por vía subcutánea, por lo general a intervalos semanales. Al principio se administran dosis pequeñas, que se van aumentando de manera gradual hasta alcanzar el nivel de mantenimiento. En la mayoría de los casos, después de seis meses a un año de inmunoterapia, llega a ser aparente la disminución en los síntomas y en la necesidad de administrar medicamentos; la eficacia máxima se alcanza en dos a tres años. En estudios controlados, doble ciego, la inmunoterapia ha demostrado ser eficaz para la rinitis alérgica causada por pólenes de árboles, pastos y ambrosía. La eficacia también se ha correlacionado con la dosis total administrada, pero pueden ocurrir recaídas incluso después de suspender el tratamiento de mantenimiento de tres a cinco años de duración. Los resultados son específicos para los alérgenos particulares empleados en el tratamiento.⁴⁷

Los pacientes que reciben inmunoterapia sufren varios cambios inmunológicos que incluyen alteraciones en las respuestas inmunes celulares y humorales contra los alérgenos.⁶² Estos cambios son los siguientes:

1. Aumento en los anticuerpos IgG específicos a alérgenos.
2. Disminución de la elevación estacional de la IgE específica a alérgenos.
3. Desarrollo de anticuerpos anti-idiotípicos contra IgE específica a alérgenos.
4. Menos liberación de histamina de basófilos en algunos pacientes alérgicos.
5. Reducción de la proliferación de linfocitos y de la producción de linfocina en respuesta a alérgenos inmunizantes.
6. Desarrollo de células T supresoras específicas a alérgenos.

El desarrollo de una respuesta de IgG específica es el único cambio inmunológico que se correlaciona en forma constante con la eficacia clínica de la inmunoterapia.

Se desconocen los mecanismos que producen estos cambios; sin embargo, se han propuestos varios mecanismos diferentes y se están realizando estudios en animales de experimentación y en pacientes para probar su validez. Los mecanismos propuestos incluyen los siguientes:

1. Desarrollo de los llamados anticuerpos bloqueadores de IgG, es decir, anticuerpos IgG que unen el alérgeno y evitan que se fijen a la IgE.

2. Inducción de tolerancia en las células B productoras de IgE.
3. Alteración de las células T cooperadoras específicas a alergenios.
4. Inducción de factores supresores específicos a isotipos o a alergenios, o de células T supresoras.
5. Regulación de la producción de IgE específica mediante anticuerpos anti-idiotipo.
6. Menor reactividad de células que liberan mediadores.

CONJUNTIVITIS ALERGICA

La conjuntivitis alérgica es el trastorno ocular más común que se observa en la práctica de la alergia. Representa el análogo ocular de la rinitis alérgica: también se produce por una respuesta de células cebadas y basófilos modulada por IgE. Como resultado de la interacción IgE-alergeno sobre la superficie de las células cebadas en las conjuntivas, se liberan histamina y otros mediadores. Los pacientes con conjuntivitis alérgica aguda presentan mayor cantidad de IgE en sus lágrimas y aumento en el número de eosinófilos en los raspados oculares. Una consecuencia de la interacción IgE-alergeno es el edema y vasodilatación conjuntival local.⁶³

Manifestaciones clínicas

El prurito es siempre una manifestación sobresaliente en los pacientes con conjuntivitis alérgica. Ambos ojos suelen estar afectados, pero puede ser un sólo ojo cuando la causa es la contaminación manual por alergenios como alimentos y pelo de animales. Las conjuntivas se ven inyectadas y edematosas. En casos severos los ojos pueden estar ocluidos por la tumefacción. La conjuntivitis alérgica rara vez ocurre sin rinitis alérgica, aunque los síntomas oculares pueden ser más intensos que los nasales. Es poco probable que la afección sea una conjuntivitis alérgica si no existen síntomas ni signos de rinitis alérgica.

Diagnóstico

El diagnóstico de conjuntivitis alérgica se basa en el interrogatorio y la exploración física. Los síntomas por lo general ocurren en forma estacional y se acompañan de antecedentes familiares o personales de atopia. Las pruebas cutáneas pueden confirmar los alergenios estacionales sospechados. La tinción de Hansel de las secreciones conjuntivales suele revelar numerosos eosinófilos. El diagnóstico diferencial incluye otras formas de conjuntivitis aguda, en particular las de etiología viral, formas específicas de conjuntivitis bacteriana, dermatitis por contacto por instilación de fármacos o por irritantes ambientales, queratoconjuntivitis seca y conjuntivitis primaveral.⁶³

Tratamiento

El tratamiento de la conjuntivitis alérgica es similar al de la rinitis y otras enfermedades alérgicas: evitar el alérgeno, medicamentos y, si es necesario, inmunoterapia. Cuando la conjuntivitis alérgica se asocia con afección alérgica respiratoria, el tratamiento debe enfocarse al problema respiratorio.

Evitar los alérgenos del aire es difícil; sin embargo, a menudo puede lograrse el tratamiento eficaz de las manifestaciones con medicamentos tópicos como vasoconstrictores, antihistamínicos, cromoglicato de sodio al cuatro por ciento (solución oftálmica) y esteroides. Muchas preparaciones utilizadas en el tratamiento de la conjuntivitis alérgica están compuestas de un antihistamínico y un vasoconstrictor. Cuando es necesario, la dosis habitual es de dos gotas en cada ojo cada tres a cuatro horas. Cuando esta combinación no es eficaz, debe probarse el cromoglicato de sodio oftálmico antes de los esteroides. El tratamiento con esteroides debe limitarse a un periodo de una semana. Cuando se requiere tratamiento más prolongado debe medirse la presión intraocular antes de comenzar el tratamiento y posteriormente cada tres a cuatro semanas. La medrisona, un esteroide eficaz, se absorbe poco, por lo que es menos probable que produzca cambios en la presión intraocular que los esteroides que se absorben con más facilidad. La dosis es de una gota de solución al cuatro por ciento en cada ojo cuatro veces al día. Antes de prescribir esteroides tópicos debe descartarse la conjuntivitis por herpes simple porque éstos exacerbarán y diseminarán la infección. La hiperemia y conjuntivitis infiltrativa que se asocia con una erupción vesicular típica a lo largo de la distribución del dermatoma de la rama oftálmica del nervio trigémino son características del herpes zoster. Si no puede hacerse diagnóstico de conjuntivitis alérgica con certeza, puede ser necesaria la consulta oftalmológica antes de iniciar tratamiento específico.

No existen estudios controlados, doble ciego, sobre inmunoterapia en pacientes con conjuntivitis alérgica. Sin embargo, se considera que la inmunoterapia para la afección respiratoria alérgica asociada alivia a menudo los síntomas oculares.

ASMA

El asma es un síndrome clínico caracterizado por hiperreactividad del árbol bronquial a alérgenos, irritantes, sustancias ingeridas, ejercicio, infecciones y broncoconstrictores químicos inespecíficos. Los síntomas del asma son muy variables e incluyen falta de aire, opresión torácica, sibilancias, tos y esputo con eosinófilos, que pueden resolverse en forma espontánea o con tratamiento. Un componente celular y el espectro de mediadores de la inflamación en las vías respiratorias constituyen el centro de la patogenia en la diátesis asmática.⁶⁴ La patogenia y tratamiento del asma se revisan con más detalle en otra parte de la obra. En esta sección se analizará el punto de vista de la alergia.

Asma alérgica

El asma alérgica (también denominada asma atópica o extrínseca) se desarrolla en etapas tempranas de la vida. Suelen coexistir otras manifestaciones de atopia, como rinoconjuntivitis alérgica y dermatitis atópica, así como historia familiar de atopia. Los episodios asmáticos ocurren al exponerse a alérgenos relevantes. Las pruebas de hipersensibilidad cutánea inmediata muestran reacciones de roncha y eritema

hacia los alérgenos causales, y la concentración sérica de IgE casi siempre está elevada. Bajo condiciones controladas de laboratorio, la inhalación de los alérgenos relevantes por un paciente con asma alérgica (broncoprovocación con alérgeno) causa obstrucción aguda de las vías respiratorias (la respuesta temprana), que se recupera con o sin broncodilatadores. Esta secuencia suele ser seguida de una segunda respuesta broncoespástica cuatro a ocho horas después (la respuesta tardía). Los resultados del lavado broncoalveolar, la biopsia de vías aéreas, o ambos, han demostrado que la respuesta tardía se acompaña de inflamación celular y humoral. Clínicamente, la respuesta tardía tiende a ser difícil de tratar. En el laboratorio puede atenuarse por el tratamiento previo con agentes antiinflamatorios.⁶⁵

Existen cuatro modalidades de tratamiento para el asma alérgica: educación del paciente, control ambiental, farmacoterapia e inmunoterapia con alérgenos. Los objetivos del manejo eficaz incluyen alentar al paciente a mantener un grado de actividad normal, maximizar la función pulmonar medida por espirometría y evitar síntomas crónicos molestos, exacerbaciones repetidas y efectos adversos del tratamiento.

Una vez que se han identificado los alérgenos ofensores por la historia y la medición in vivo o in vitro de niveles específicos de IgE, la primera opción terapéutica es reducir la exposición al alérgeno⁴⁶ [ver tabla 3]. Otra opción importante es la farmacoterapia. Como lo describió un grupo de expertos del *National Heart, Lung and Blood Institute* de los EUA, la farmacoterapia del asma es un reto dinámico que debe siempre individualizarse.⁶⁶

El asma episódica leve, que se caracteriza por exacerbaciones ocasionales de la enfermedad y periodos prolongados asintomáticos asociados con función pulmonar normal, puede tratarse con un agonista beta-adrenérgico inhalado (v.gr., albuterol, metaproterenol o pirbuterol) según se requiera. Es indispensable enseñar al paciente a emplearlo en forma adecuada. Para los pacientes con mala coordinación mano-pulmón, el uso de un aditamento de espacio puede optimizar la administración del fármaco.

El asma moderada se caracteriza por síntomas frecuentes, en especial durante la noche, y por deterioro crónico en la espirometría, lo que implica que existe inflamación importante de las vías aéreas. Por lo tanto, el tratamiento consiste en el uso regular de un agente antiinflamatorio inhalado, como un esteroide, nedocromil o cromoglicato. De estos agentes, los esteroides son los más eficaces. Dependiendo de las circunstancias clínicas, debe administrarse un agonista beta-adrenérgico en forma regular o por razón necesaria. Si los síntomas nocturnos constituyen un problema, puede agregarse una preparación de teofilina de larga acción (teofilina anhidrosa en preparación estable o tabletas o cápsulas de acción prolongada) o un agonista beta-adrenérgico inhalado (v.gr., salmeterol).

El asma grave se caracteriza por respuesta inadecuada a los esteroides inhalados y a los broncodilatadores. El tratamiento es el mismo que para el asma moderado pero debe incluir también esteroides sistémicos. Algunos pacientes requieren solo administración breve de esteroides, mientras que otros los requieren en forma diaria, o por lo menos cada tercer día. Debido a la toxicidad causada por el

tratamiento prolongado con los esteroides sistémicos, debe considerarse el uso de medicamentos ahorradores de esteroides, como metotrexate, oro y ciclosporina. Es indispensable para los pacientes con asma severo a moderado que participen en el manejo de su enfermedad. Por ejemplo, la autovigilancia del paciente por medio de la medición de la velocidad máxima de flujo espiratorio (VMFE) medida cada mañana y cada tarde puede ser la manera más útil para realizar ajustes terapéuticos.⁶⁷

La inmunoterapia puede ser útil en el tratamiento de algunos pacientes con asma alérgico causado o agravado por ciertos pólenes (ambrosía y pasto), esporas de hongos (*Alternaria*), ácaros del polvo doméstico o animales (gatos).⁶⁸ Este tipo de tratamiento está indicado para pacientes en los que se demuestran anticuerpos IgE específicos y alergia clínica al alérgeno, y que tienen una respuesta inadecuada a las medidas de control ambiental y a la farmacoterapia. Debido al mayor riesgo de una reacción fatal, el asma mal controlado constituye una contraindicación absoluta para la inmunoterapia.⁴⁷

Asma por sensibilidad a la aspirina

La noción de que pueden ocurrir ataques agudos de asma después de la ingestión de aspirina data de principios de este siglo.⁶⁹ Desde entonces, los clínicos han reconocido que la sensibilidad a la aspirina es una característica de pacientes con asma que sufren rinitis vasomotora, sinusitis, poliposis nasal o una combinación de estos trastornos. En 1967, Samter y Beers sugirieron por vez primera que la triada de asma, poliposis nasal y sensibilidad a la aspirina y compuestos relacionados es la manifestación clínica de una enfermedad inflamatoria de las vías respiratorias superiores e inferiores.⁷⁰

La prevalencia de este síndrome entre los pacientes asmáticos es de dos a tres por ciento, con una tasa más alta en pacientes con asma severo.⁷¹ El paciente típico con el síndrome clásico de Samter es un individuo de edad media que tiene rinitis vasomotora (con o sin sinusitis, pólipos nasales o ambos), asma perenne, eosinofilia en sangre, secreciones respiratorias o en ambos sitios, un resultado negativo en la prueba cutánea de hipersensibilidad, e intolerancia a la aspirina y compuestos relacionados (AINE), pero no al salicilato de sodio, a los ésteres de ácido salicílico y al salicilato de colina. Existe controversia sobre si los pacientes con asma por sensibilidad a la aspirina también son más sensibles al colorante amarillo tartracina que el resto de la población.

El inicio de una reacción inducida por aspirina suele ocurrir 30 minutos después de la ingestión y, además de asma, puede producir rinorrea y estrés gastrointestinal. El inicio del asma, que es una característica clínica del síndrome clásico de Samter, ocurre con más frecuencia después de que han existido síntomas de las vías respiratorias altas por algún tiempo. La intolerancia a la aspirina y a los compuestos relacionados suele detectarse cuando la rinosinusitis y el asma están bien establecidos. Sin embargo, estas manifestaciones no siempre ocurren en forma secuencial. En ocasiones dos o tres características clínicas se presentan en forma simultánea o durante varias semanas.

El diagnóstico de asma sensible a la aspirina se establece con facilidad por historia y examen físico. El tratamiento del síndrome incluye evitar irritantes respiratorios, aspirina y AINE, y administrar

farmacoterapia para controlar la rinosinusitis y el asma. Debido a que los pacientes sensibles a la aspirina pueden tolerar acetaminofén, puede usarse este agente para la analgesia leve. Si es necesario administrar aspirina o un compuesto relacionado como parte de otro tratamiento médico, puede realizarse desensibilización.⁷²

Asma ocupacional

El asma ocupacional se define como una obstrucción asintomática e intermitente de la vía respiratoria, con respuesta exagerada inducida por una sustancia específica del lugar de trabajo.⁷³ En el siglo IV A.C., Hipócrates describió el asma en jinetes, pescadores, sastres y trabajadores del metal. El asma ocupacional puede surgir por mecanismos mediados por IgE o por sensibilidad no inmunológica. Este trastorno es diferente de la hiperrespuesta de las vías respiratorias que surge de novo después de la inhalación aguda de vapores o humos químicos tóxicos (síndrome de disfunción reactiva de las vías respiratorias). Las sustancias causantes del asma ocupacional son proteínas de alto peso molecular derivadas de plantas o animales, o químicos reactivos de bajo peso molecular⁷³ [ver tabla 4].

Tabla 4 Alergenos ocupacionales

Compuestos orgánicos de alto peso molecular					
Clase	Agente	Ocupación o industria representativa	Forma en la que se dispersa	Prueba cutánea*	Inmunoensayo⁺
Proteínas animales	Animales de laboratorio (pelo, piel, orina, suero)	Farmacéutica, investigación criadores	Vapor, aerosol	+	IgE
	Proteínas bovinas	Trabajadores del ganado	Vapor, aerosol	+	NR
	Clara de huevo	Trabajadores del proceso del huevo	Polvo, aerosol	+	IgE, IgG
	Langostino	Trabajadores del área	Aerosol	+	IgE
	Cangrejos	Trabajadores del área	Aerosol	+	IgE
Insectos	Acaros de los granos	Granjeros, agricultores, trabajadores de puertos	Polvo	+	IgE
	Acaros de las aves	Trabajadores avícolas	Polvo	+	IgE
	Seda (gusano de seda, polilla, larvas, huevos)	Sericultura			
	Gusano de los alimentos	Carnadas, trabajadores de granos	Polvo	+	IgE
	Cucarachas	Trabajadores de laboratorio	Aerosol	+	NR
Enzimas	Subtilisina	Detergentes	Polvo	+	IgE, IgG
	Tripsinas (cerdos)	Medicamentos	Aerosol, polvo	+	IgE
	Pancreatina	Medicamentos, médicos	Polvo	+	IgE

Proteínas de plantas	Granos de cereales	Granjeros, trabajadores de puerto, cegadores	Polvo	+	IgE
	Harina de trigo y centeno	Cocineros, cegadores	Polvo	+	IgE
	Gluten hidrolizado	Trabajadores de alimentos, cocineros	Polvo	+	IgE
	Trigo sarraceno	Manejo de alimentos	Polvo	+	IgE
Leguminosas	Granos de cafe (verde)	Marineros, procesadores de alimentos	Polvo	+	IgE
	Soya	Granjeros, trabajadores de puertos	Polvo	+	IgE
	Frijol de ricino	Marineros, trabajadores del área de fertilizantes	Polvo	+	IgE
Semillas	Semillas de algodón	Cocineros, trabajadores en fertilizantes, productores de aceite de algodón	Polvo	+	NR
	Linaza	Productos de aceite de linaza	Polvo	+	NR
	Semillas de lino	Trabajadores del lino	Polvo	+	NR
Diversos	Hoja de tabaco	Granjeros, tabacaleros y procesadores	Polvo	+	IgE
	Ajo	Proceso de alimentos			
	Psyllium	Farmaceúticos	Polvo	+	IgE
	Látex	Enfermeras, fabricantes de	Polvo	+	IgE

		guantes quirúrgicos			
Gomas vegetales	Karaya	Proceso de alimentos, peinadores	Polvo	+	NR
	Acacia	Impresión, peinadores	Polvo	+	NR
	Guar	Fabricantes de tapetes	Aerosol, polvo	+	IgE
Químicos inorgánicos y orgánicos de bajo peso molecular; alergenos conocidos y sospechosos					
Clase	Agente	Ocupación o industria representativa	Forma en la que se dispersa	Prueba cutánea*	Inmunoensayo⁺
Anhídridos	Anhídrido Ftálico	Plásticos, medicamentos, químicos	Polvo	+	IgE, IgG
	Anhídrido trimelítico	Resinas epóxicas, plásticos	Polvo, humos	+	IgE, IgG
	Anhídrido hexahidroftálico	Resinas epóxicas, plásticos	Polvo	NR	IgE
	Anhídrido tetracloroftálico	Resinas epóxicas y alquilantes	Polvo, vapor	+	IgE
	Anhídrido hímico	Aislantes al fuego	Polvo	NR	IgE
Sales de metales preciosos	Sales de platino	Refinación de platino	Polvo	+	IgE
Colorantes	Azo y antroquinona, azul de metilo, GR negro	Colorantes de ropa	Vapor, aerosol, talco	+	IgE
Diisocianatos	Diisocianato de tolueno	Manufactura de isocianato y uretano	Vapor, aerosol	---	IgE [†]
	Metileno difenil diisocianato	Trabajadores de fundición, granjeros	Vapor, aerosol		IgE [†]

	Hexametileno diisocianato	Pinturas en aerosol	Humos	+	IgE ⁺
Antibióticos	Penicilina	Industria farmacéutica, médica	Aerosol, talco	---	NR
	Espiromicina	Industria farmacéutica	Talco	+	---
	Tetraciclina	Industria farmacéutica	Talco	+	---
Químicos diversos	Sulfonecloramina	Industria farmacéutica, del algodón, de la cerveza	Polvo, aerosol	+	NR
	Hidrocloreuro de piperacina	Industria farmacéutica	Polvo	+	IgE
	Hidrocloreuro de amprolio	Mezcladores de alimentos para aves	Polvo	NR	NR
	Cloruro ácido de fenilglicina	Industria farmacéutica	Polvo	+	+
	<i>Alfa</i> -Metildopa	Industria farmacéutica	Polvo	---	---
	Sales de persulfato	Trabajadores de salas de belleza	Vapor	+	NR
	Etilendiamina	Trabajadores de salas de belleza, plásticos, gomas	Vapor	+	NR
	Trietilen tetramina	Resinas epóxicas	Vapor	NR	NR
Polvos de madera	Cedro rojo del Oeste (ácido plicático)	Carpinteros, trabajadores de aserraderos	Polvo	---	---
	Maple africano, madera ramin	Trabajadores de la madera	Polvo	+	IgE

NR- no realizados

* Resultados de las pruebas cutáneas en el diagnóstico de asma ocupacional.

+ Anticuerpos específicos contra antígenos ocupacionales demostrados en el suero de pacientes con asma ocupacional.

✦ Anticuerpos específicos de IgE en el suero, se encuentran pruebas cutáneas positivas a diisocianatos o ambos en una minoría de los casos.

La evaluación del paciente con sospecha de asma ocupacional comienza con una historia médica y laboral detallada. El diagnóstico debe confirmarse demostrando disminución en los parámetros funcionales pulmonares (la VMFE o el volumen espirado forzado en un segundo [VEF₁]) en condiciones de exposición a la posible sustancia agresora. Si no puede determinarse la relación del asma con el ambiente laboral, deben realizarse estudios controlados de broncoprovocación.

Una vez establecido el diagnóstico debe suspenderse la exposición. Los casos nuevos pueden prevenirse modificando el lugar de trabajo o el proceso laboral para reducir la exposición a agentes causales previamente identificados. Está indicada la farmacoterapia para el tratamiento agudo del asma ocupacional, que se administra con los mismos principios del asma no ocupacional. Sin embargo, no se considera que la farmacoterapia sea una alternativa adecuada a la reducción de la exposición al agente causal. No se ha estudiado el uso de inmunoterapia para el asma ocupacional en forma adecuada, y por el momento no es una opción de tratamiento conveniente.^{47,73}

DERMATITIS ATÓPICA

La dermatitis atópica, también denominada eccema atópico o eccema alérgico, consiste en una erupción crónica o recurrente pruriginosa y eccematosa que suele comenzar en los primeros años de la vida y se resuelve antes de la cuarta década. La patogenia, manifestaciones clínicas, diagnóstico y tratamiento de la dermatitis atópica se discuten con más detalle en la sección de Dermatología.

ALERGIA POR ALIMENTOS

La hipersensibilidad o alergia a los alimentos resulta de la reacción modulada por IgE contra un alimento o complemento alimentario.⁷⁴ Las células cebadas gastrointestinales, cubiertas con IgE específica para el antígeno de un alimento, degranulan y liberan mediadores; estos mediadores inducen cambios locales en la permeabilidad vascular, estimulan la producción de moco, aumentan la contracción muscular, estimulan las fibras dolorosas y reclutan células inflamatorias.

Los mariscos con concha, las nueces, los cacahuates, el huevo y los productos diarios son los alimentos que causan anafilaxia con mayor frecuencia. La alergia a los cacahuates no está aumentando. Las personas que son alérgicas a este alimento deben saber que con frecuencia constituye un aditivo en galletas, pastas, pastelillos, chile, aceite de cocina y dulces.

Manifestaciones clínicas

La expresión clínica de la alergia por alimentos es influida por la edad del paciente, la calidad y cantidad del alimento ingerido y el tipo y grado de los problemas médicos agregados. Cuando el alimento tiene contacto con la orofaringe, ocurre edema y prurito de los labios, la mucosa oral y la faringe. Tales reacciones son pasajeras y no necesariamente van seguidas por otros síntomas. La entrada del alimento agresor en el estómago y el intestino causa náusea, dolor cólico, distensión abdominal, vómito, flatulencia y diarrea. La alergia a los alimentos también se puede expresar como urticaria, angioedema, asma y rinoconjuntivitis. Puede ocurrir anafilaxia sistémica en término de minutos, pero en ocasiones tarda horas en manifestarse.⁷⁴

Los síntomas suelen desarrollarse en minutos a dos horas después de ingerir el alérgeno. Un alimento que se sospecha es el alérgeno puede no causar síntoma siempre por la variabilidad en la cantidad consumida, la ingestión simultánea de otros alimentos, que pueden retrasar la digestión, y la forma como se prepare el alimento. Por ejemplo, aunque la ingestión de frutas o vegetales frescos puede asociarse con prurito y angioedema de los labios, lengua, paladar y faringe, la ingestión de variantes cocinadas de las mismas frutas o vegetales con frecuencia no produce síntomas. En forma semejante, si se retira la cáscara de la fruta o vegetal pueden no ocurrir los síntomas de alergia.

Diagnóstico

El diagnóstico de alergia por alimentos mediada por IgE se establece por medio de la historia clínica, los resultados de pruebas de hipersensibilidad cutánea inmediata específicas o RAST, la eliminación total del alérgeno sospechoso de la dieta por dos semanas para determinar si se resuelven los síntomas y pruebas con alimentos en forma doble ciego y controladas con placebo.

Puede demostrarse la presencia de IgE contra grupos específicos de alimentos por medio de pruebas cutáneas o de RAST. Ocurren resultados cutáneos falsos positivos, pero es poco probable que se presenten resultados falsos negativos cuando las pruebas se llevan a cabo en forma correcta. Por lo tanto, la indicación de las pruebas cutáneas parece apoyar la impresión clínica de que uno o más alimentos son capaces de causar reacciones moduladas por IgE en un individuo determinado.

El uso de dietas de eliminación es útil si no se ha establecido la relación entre la ingestión de un alimento específico y los síntomas resultantes. La probabilidad de establecer el diagnóstico utilizando dietas de eliminación es mayor cuando menos alimentos son responsables de los síntomas. Los alimentos que se identifican de esta manera deben eliminarse de la dieta en forma permanente. Si el retiro de uno o varios alimentos de la dieta no suprime los síntomas, está justificado el comienzo de una dieta muy limitada. Las dietas de exclusión extensas deben incluir el carnero y el arroz porque estos alimentos rara vez causan reacciones alérgicas. El fracaso de este tipo de dieta para eliminar los síntomas indica que éstos no son producidos por alimentos.

Si la correlación entre los alimentos específicos y los síntomas sigue sin establecerse, debe utilizarse la prueba de estimulación con alimentos sospechosos; sin embargo, la estimulación debe evitarse cuando

existen antecedentes de anafilaxia al alimento sospechoso. De hecho, ninguna prueba de estimulación a alimentos está exenta del riesgo de efectos colaterales, y el paciente debe estar conciente de este hecho. Tales procedimientos deben realizarse sólo bajo la supervisión del alergólogo.⁷⁵

Resulta importante distinguir la alergia por alimentos modulada por IgE de otras reacciones por alimentos. El diagnóstico diferencial incluye enfermedades digestivas como hernia hiatal y úlcera péptica, deficiencia enzimáticas, padecimientos malignos, afecciones pancreáticas y los efectos farmacológicos de alimentos como cafeína y alcohol y de complementos de alimentos como el benzoato de sodio⁷⁶ [ver tabla 5].

Tabla 5 Diagnóstico diferencial de la hipersensibilidad por alimentos
Aditivos y contaminantes • Colorantes (v.gr. tartrazina) • Condimentos y preservativos: nitritos y nitratos, glutamatos monosódicos, agentes sulfatados (v.gr., metabisulfito de sodio, benzoato de sodio) • Toxinas: botulínica, toxinas de setas (especies de hongos), sacitoxina (encontrada en crustáceos), ciguatoxina (encontrada en el pescado) • Partes de insectos • Mohos Enfermedades digestivas • Alteraciones estructurales: hernia hiatal, obstrucción • Deficiencias enzimáticas: deficiencia de lactasa, deficiencia de glucosa-6-fostato deshidrogenasa, galactosemia, favismo • Padecimientos malignos • Úlcera péptica • Diversas: enfermedades del tejido conjuntivo, trastornos endócrinos, afecciones parasitarias (v.gr. amibiana, por nemátodos), fibrosis quística Agentes farmacológicos: cafeína, histamina, tiramina, feniletilamina, alcohol • Reacciones psicológicas

Tratamiento

La prevención es el aspecto fundamental de la alergia por alimentos. Así, la alimentación al seno materno evita la exposición temprana del sistema digestivo inmaduro del recién nacido a las proteínas extrañas de

la leche y la soya. El tratamiento de la alergia por alimentos incluye la dieta de eliminación y el uso de medicamentos para el alivio de los síntomas resultantes por la exposición inadvertida.^{77,78} Todavía no existen evidencias acerca del beneficio de la inmunoterapia o de la desensibilización oral. Debe diseñarse una dieta de eliminación a largo plazo para proporcionar nutrición óptima mientras se logra excluir por completo los alimentos causantes. Estas dietas deben diseñarse en conjunto con un especialista en nutrición. Los síntomas digestivos que siguen a la ingestión inadvertida del alimento suelen tratarse con antihistamínicos. A los pacientes con antecedentes de reacción anafiláctica posterior a la ingestión de ciertos alimentos se les debe aconsejar que porten una jeringa de epinefrina de tal manera que puedan autoadministrarse el medicamento; estos sujetos también deben contar todo el tiempo con antihistamínicos. Además, se recomienda llevar una tarjeta de identificación que establezca que el paciente es alérgico a un determinado alimento.

ALERGIA POR PICADURA DE INSECTOS

Los insectos de la orden Himenóptera (v.gr., aquellos con aguijones verdaderos) son los insectos más importantes para los alergólogos. Los himenópteros que causan reacciones alérgicas incluyen la abeja de miel; ciertos miembros de la familia *Vespidae*, o avispas sociales, incluyendo el avispon amarillo, la avispa de frente blanca, la avispa amarilla, la avispa *Polistes* y las hormigas "encendidas" del género *Solenopsis*. En la mayor parte de los Estados Unidos el avispon amarillo es la causa principal de reacciones alérgicas a picaduras de insectos. Este insecto anida en el piso, debajo de troncos o en las paredes, y es molestado por los humanos cuando éstos realizan actividades en el exterior, como jardinería o podar el césped. Además, se alimentan de sustancias que contienen azúcar y son atraídos por la comida y la basura. A diferencia de las abejas, que son dóciles y pican solo cuando se les provoca, los avispones amarillos y las otras avispas tienen un comportamiento muy agresivo.

Su aparato defensor, que consiste en un saco que contiene veneno atado a un aguijón con barbas, se origina en el abdomen del insecto hembra. Debido a que el aguijón de la abeja de miel tiene múltiples barbas, se atora en el interior de la víctima picada, separándose del insecto, lo que le ocasiona evisceración y la muerte. Por el contrario, los aguiones de las avispas tienen menos barbas, lo que permite a los insectos realizar varios piquetes secuenciales. Las hormigas 'encendidas' atacan a su víctima mordiendo con sus mandíbulas, dan vueltas alrededor y muerden en múltiples sitios circunferenciales. Veinticuatro horas después aparecen las pústulas estériles diagnósticas.⁸⁰

Los principales constituyentes alergénicos del veneno de los himenópteros son proteínas con actividad enzimática.^{81,82} El veneno de las abejas de miel contiene fosfolipasa A₂, hialuronidasa, una sustancia de alto peso molecular con actividad de fosfatasa ácida y melitina. Los alergenos en el veneno de las avispas son la fosfolipasa, la hialuronidasa y la proteína denominada antígeno 5. Aunque la fosfolipasa y la hialuronidasa tienen actividad enzimática en los venenos de abejas y avispas, existe muy poca o ninguna reactividad inmunológica cruzada entre los alergenos de las avispas y los de las abejas. Además de contener enzimas, los venenos de los himenópteros contienen aminas vasoactivas y péptidos que facilitan la absorción del veneno.

Suelen ocurrir reacciones locales después de la picadura del insecto, pero puede ocurrir anafilaxia en individuos sensibilizados. La frecuencia de reacciones por picadura es similar en personas atópicas y no atópicas. La prevalencia de la hipersensibilidad a los venenos de himenóptero en la población general, determinada por la prueba cutánea positiva o por la demostración de anticuerpos IgE específicos contra el veneno en el suero, es de 20 a 25 por ciento.⁸³ Sin embargo, entre este grupo extenso de individuos hipersensibles, solo el 3.3 por ciento tienen antecedentes de reacciones sistémicas. Es importante resaltar que solo el 20 por ciento de los pacientes con pruebas cutáneas positivas pero sin antecedentes de reacción sistémica, sufrirán este tipo de reacción cuando son picados por uno de esos insectos.

A diferencia de las picaduras por insectos, las mordeduras por los mismos rara vez causan reacciones alérgicas clínicamente significativas. Los insectos que muerden, como los mosquitos, depositan secreciones de las glándulas salivales que no tienen relación con los alérgenos de los venenos y que por lo general no evocan una respuesta inmune mediada por anticuerpos IgE. Constituyen excepciones las mordeduras de la mosca del venado, la chinche hocicona y la chinche de cama, que pueden causar reacciones anafilácticas.

Manifestaciones clínicas

La reacción típica no inmunológica después de una picadura por himenóptero consiste en dolor, eritema y tumefacción locales, que responden a analgésicos y compresas frías y suelen resolverse en término de unas cuantas horas.

No son raras las reacciones locales más extensas. La liberación de mediadores de las células cebadas por mecanismos mediados por IgE o no inmunológicos puede causar áreas extensas de eritema y edema. Estas reacciones locales en ocasiones se confunden con celulitis infecciosa. De hecho, rara vez se desarrolla una infección en el sitio de una picadura por insecto. Debe suponerse la presencia de infección agregada si existe linfangitis ascendente y linfadenopatía regional. Las reacciones locales extensas se tratan mejor con analgésicos, antihistamínicos bloqueadores H₁ y, si el edema es extenso y debilitante, un tratamiento breve con esteroides sistémicos. Las personas que han tenido una reacción local extensa a la picadura de un insecto tienen típicamente reacciones semejantes a picaduras subsecuentes. Con las picaduras subsecuentes el riesgo de anafilaxia es menor de cinco por ciento por episodio.⁸⁴ Debido a que estas personas no son candidatos para la inmunoterapia con veneno (ver adelante), no requieren pruebas cutáneas de hipersensibilidad inmediata o evaluación de RAST in vitro.

Si una persona no sensibilizada sufre picaduras múltiples simultáneas (20 a 50), recibiendo una gran dosis de alérgenos y sustancias vasoactivas, se presenta una reacción sistémica tóxica, en la que predomina la hipotensión, lo que simula el inicio de una reacción anafiláctica. Debido a que la exposición a grandes cantidades de veneno de insectos con frecuencia estimula la producción de anticuerpos IgE específicos contra el veneno, los individuos con picaduras múltiples pueden tener resultados positivos en las pruebas cutáneas. En estos casos, estas personas tienen riesgo de sufrir una reacción alérgica con una

sola picadura posterior.

Las reacciones tardías son poco habituales, como vasculitis, neuritis, encefalitis, nefritis y enfermedad del suero, pero se han asociado en ocasiones con picaduras de insectos.^{79,85} Debido a la inducción de anticuerpos IgE específicos contra el veneno después de picaduras múltiples, los pacientes en los que se desarrolla enfermedad del suero inducida por veneno tienen riesgo de sufrir después anafilaxia.

La reacción más dramática a una picadura de insecto es la anafilaxia. Solo la tercera parte de las personas con reacción alérgica sistémica a la picadura de un himenóptero tienen historia de enfermedad atópica. Los síntomas clínicos de anafilaxia inducida por veneno de insectos varían desde reacciones dérmicas aisladas que se caracterizan por rubor, urticaria generalizada y angioedema, a trastornos más serios, como colapso circulatorio, angioedema de las vías respiratorias superiores con obstrucción, broncoespasmo, arritmias y alteraciones gastrointestinales con vómito, diarrea, dolor abdominal cólico o una combinación de estos síntomas. En las personas de edad avanzada con enfermedad cardiovascular aterosclerótica, la lesión isquémica a órganos susceptibles puede causar manifestaciones confusas, como infarto del miocardio o un evento cerebrovascular. En la mayoría de los pacientes los síntomas de anafilaxia ocurren en los primeros 20 minutos después de la picadura. En general, mientras más pronto sean los síntomas, más severa la reacción. La anafilaxia severa puede ocurrir a cualquier edad, pero la mayoría de las defunciones se presentan en la edad adulta.⁷⁹

Solo el 50 a 60 por ciento de los individuos no seleccionados que han tenido una reacción sistémica inducida por picadura de insecto, pruebas cutáneas positivas y no han recibido inmunoterapia, sufren anafilaxia después de picaduras subsecuentes.^{79,86} Casi todos los pacientes que han tenido una reacción local extensa a una picadura inicial tienen reacciones similares a picaduras posteriores.⁸⁴ Como una regla, la frecuencia de reacciones alérgicas sistémicas graves a picaduras subsecuentes es menor en niños que en adultos. En niños que tienen solo una reacción dérmica sistémica (rubor, urticaria, angioedema o una combinación de estos síntomas), el riesgo de reacciones sistémicas a picaduras posteriores es bajo. Si ocurre este tipo de reacción, tienden a ser leves y a confinarse a la piel. Por otro lado, los pacientes de todas las edades que tienen síntomas de anafilaxia severa o grave después de una picadura inicial tienen riesgo de tener una respuesta de igual gravedad con picaduras posteriores.

Diagnóstico

El diagnóstico de alergia por picadura de insectos se basa en la demostración de la picadura y en una prueba cutánea positiva al veneno. El antecedente es tal vez el aspecto más importante del diagnóstico porque en su ausencia todas las otras pruebas son sólo sospechosas. Al analizar las circunstancias ambientales de la picadura y examinar al paciente en busca del aguijón, el médico puede identificar al insecto agresor.

El método diagnóstico de elección es la prueba cutánea con extractos proteicos de veneno purificado de himenópteros. (El extracto de sangre total del insecto contiene escasa cantidad o ninguna de veneno y no

distingue entre individuos alérgicos y sin alergia). Se cuenta con cinco venenos para uso clínico: abeja de miel, avispon amarillo, avispa amarilla, avispa de frente blanca y avispa *Polistes*. Debido a que las reacciones por picadura pueden haber ocurrido por un solo tipo de insecto a pesar de sensibilización previa a otros, las pruebas cutáneas deben siempre realizarse con una serie completa de venenos y un control diluyente negativo; el veneno del insecto responsable causará la reacción cutánea más intensa. La interpretación de los resultados de las pruebas cutáneas es correcta en aproximadamente 95 por ciento de los casos. Casi todos los pacientes con picadura bien documentada presentan pruebas cutáneas claramente positivas; unas cuantas son negativas. Los resultados falsos positivos son muy raros. Pueden ocurrir resultados cutáneos negativos en pacientes que han sufrido una picadura cuando han pasado varios meses antes de llevar a cabo la prueba; esto indica pérdida de la sensibilidad.^{79,87}

La demostración in vitro de anticuerpos IgE específicos contra el veneno, determinados por RAST, es menos sensible y menos específica que la prueba cutánea. Sin embargo, debe realizarse si la prueba cutánea es equívoca o negativa y la clínica indica en forma clara picadura por insecto.

Tratamiento

Para minimizar la exposición a picaduras de himenópteros, las personas con riesgo de una reacción alérgica inducida por insectos deben usar guantes cuando trabajen en el jardín y zapatos y pantalones largos cuando caminen en el pasto o campo. Debido a que los colores blanco y pastel, los cosméticos, los perfumes y los aerosoles para el cabello atraen a estos insectos, son preferibles la ropa oscura y el uso de artículos de limpieza sin aroma. Los alimentos y los olores también atraen himenópteros, en especial al avispon amarillo, por lo que debe tenerse cuidado cuando se cocine y coma al aire libre. La basura debe siempre envolverse y taparse. Estas precauciones se vuelven menos importantes si el paciente está ya protegido por inmunoterapia contra el veneno. Todas las personas con riesgo de reacciones sistémicas por picaduras deben portar y saber usar un botiquín con tabletas de difenhidramina y una jeringa con solución de epinefrina.

El tratamiento de las reacciones agudas por picadura de insecto varía de acuerdo con las manifestaciones clínicas. Las reacciones locales extensas pueden suprimirse mediante la aplicación de compresas frías o por la administración de antihistamínicos orales (v.gr., difenhidramina, 50 mg cada cuatro horas, por vía oral o intramuscular). Un ciclo breve de esteroides orales (prednisona oral, 40 a 60 mg/día durante tres a cuatro días) puede ser benéfico en caso de reacciones masivas, o bien, cuando se producen reacciones locales que incluyen la cabeza, la cara y el cuello. Los antihistamínicos son adecuados para las reacciones cutáneas generalizadas pero son ineficaces contra la anafilaxia en evolución. Todos los pacientes con reacciones sistémicas deben observarse durante varias horas, y debe instituirse tratamiento similar al recomendado para la anafilaxia (ver adelante).

En vista de que no resulta práctico tratar de evitar la exposición a las picaduras de los insectos, las personas con riesgo de reacciones sistémicas graves por picaduras, como las que han sufrido edema de las vías respiratorias superiores, insuficiencia respiratoria, compromiso cardiovascular o enfermedad del

siero, deben someterse a inmunoterapia con venenos específicos. Los pacientes que han tenido solo reacciones cutáneas localizadas o generalizadas, con resultados negativos en la prueba cutánea y de RAST después de una anafilaxia por picadura, o resultados positivos en las pruebas cutáneas después de picaduras sin consecuencia, no son candidatos para la inmunoterapia con veneno. Menos del tres por ciento de los inmunizados sufren síntomas después de una picadura de prueba, y las reacciones que ocurren suelen ser menos severas que la de los individuos no protegidos.

La inmunoterapia con el veneno apropiado se administra cada semana hasta alcanzar un nivel de mantenimiento (dosis de 100 µg, que equivale al veneno administrado en dos picaduras). El tratamiento debe continuar por lo menos durante cinco años o hasta que la prueba cutánea o de RAST sean negativas. El extracto corporal total de himenóptero no es eficaz y no debe usarse.^{48,79,88,89}

URTICARIA Y ANGIOEDEMA

La urticaria se caracteriza por lesiones eritematosas elevadas que son muy pruriginosas y suelen desaparecer con rapidez; por lo general empeoran con el rascado. El angioedema se parece a la urticaria, excepto que, cuando ocurre en la piel, afecta tejidos más profundos, suele ser asimétrico y se asocia con una sensación quemante, no pruriginosa. las lesiones se caracterizan por tumefacción de la dermis.

ALERGIA A MEDICAMENTOS

Las reacciones alérgicas a medicamentos constituyen sólo el seis por ciento de las reacciones adversas por fármacos; estas reacciones ocurren hasta cuando se administran dosis pequeñas. La alergia a medicamentos debe distinguirse de la intolerancia a los fármacos, efecto farmacológico indeseable que puede ocurrir en bajas concentraciones, y de las reacciones idiosincráticas, que dependen de alteraciones bioquímicas en el metabolismo del medicamento. La reacción idiosincrática es independiente de la dosis, no requiere exposición previa y no es un efecto farmacológico del medicamento.⁹⁰

La familia de los antibióticos β-lactámicos, destacando la penicilina y sus derivados, es la responsable de la mayor cantidad de reacciones alérgicas a fármacos, y del 97 por ciento de las defunciones causadas cada año por reacciones anafilácticas por medicamentos. Entre uno y cinco por ciento de los pacientes que reciben penicilina presentan una reacción alérgica.⁹¹ Otros agentes que pueden producir reacciones alérgicas incluyen antibióticos que contienen sulfas, estreptomicina, ácido acetilsalicílico, anestésicos locales, opiáceos, hormonas, heparina, protamina, estreptocinasa, medios de contraste, reactivos diagnósticos como bromosulfaleína y rojo Congo, ácido dehidrocólico, dextrán, vitaminas, tetraciclinas y yoduros orgánicos.⁹⁰

Manifestaciones clínicas

Una de las manifestaciones clínicas más comunes de la alergia por medicamentos es el desarrollo de una afección sistémica leve, similar a la enfermedad del suero, caracterizada por erupciones cutáneas tipo

urticaria, artralgias o artritis, linfadenopatía y fiebre. Estos síntomas comienzan seis a 12 días después de la administración del medicamento y pueden pasar varios días a una semana para que desaparezcan una vez suspendido el medicamento. La fiebre inducida por fármacos puede ocurrir sola o en combinación con los síntomas mencionados y suele desarrollarse durante la segunda semana de tratamiento.

La anafilaxia generalizada es una manifestación seria, en ocasiones mortal, de la alergia por medicamentos y debe tratarse de inmediato. Los síntomas por lo general aparecen minutos después de la inyección del fármaco ofensor, aunque la administración oral puede producir en ocasiones esta reacción. Los síntomas iniciales son prurito generalizado asociado con hipertermia cutánea, angioedema, edema laríngeo y tumefacción de los párpados. Estas manifestaciones pueden ser seguidas por disminución del volumen plasmático dando lugar a hipotensión, colapso vascular y estado de choque.

Diagnóstico

Una o más de las siguientes observaciones indican la presencia de reacción alérgica a medicamentos: la reacción no corresponde a la acción farmacológica conocida del medicamento, puede evocarse por dosis mínimas de fármaco, suele ocurrir después de un periodo de días después de la administración inicial del medicamento, incluye síntomas que por lo general se relacionan con alergia, la reacción reaparece con la prueba de estimulación con el fármaco, (con acortamiento cada vez mayor del periodo de latencia antes de que aparezcan los síntomas), o se observan reacciones similares con medicamentos con estructura semejante. La detección de IgE dirigida contra el fármaco sospechado resulta útil para establecer las bases inmunológicas de los síntomas, la presencia de anticuerpos de otras clases que reaccionan con el medicamento o una respuesta inmune modulada por células no necesariamente se correlaciona con los síntomas.

Aunque muchos estudios in vitro pueden detectar sensibilidad para el medicamento, ninguno resulta confiable desde el punto de vista clínico. En contraste, las pruebas cutáneas para fármacos específicos, como la penicilina y sus derivados, ofrecen un valor diagnóstico y predictivo. Los reactivos utilizados en la prueba cutánea de la penicilina incluyen a la peniciloil polilisina (PPL), derivado sintético de la penicilina que se utiliza para determinar la sensibilidad para los principales determinantes antigénicos, y formas modificadas de bencilo de penicilina G, que permiten identificar la sensibilidad a los determinantes antigénicos menores. Los pacientes con resultado positivo están en riesgo de una reacción de hipersensibilidad inmediata a la penicilina, aquéllos con resultado negativo es poco probable que presenten reacciones graves.^{90,92} Las pruebas cutáneas para la mayor parte de otros medicamentos son poco confiables debido a que se carece de correlación entre los resultados positivos y las manifestaciones clínicas.

Tratamiento

Cuando se sospecha que un medicamento está produciendo alergia debe suspenderse su administración. Los síntomas deben ceder en término de uno a dos días, aunque pueden tardar una semana en

desaparecer. En casos graves, el fármaco puede eliminarse con más rapidez mediante la administración de grandes cantidades de líquidos, diuréticos o laxantes. Si ocurre anafilaxia, debe instituirse tratamiento de inmediato (ver adelante). Los esteroides han resultado de utilidad en las reacciones tipo Arthus, como enfermedad del suero y poliarteritis, así como para las manifestaciones de hipersensibilidad tardía (v.gr., erupción maculopapular). Se pueden administrar grandes cantidades de prednisona (40 a 60 mg al día) durante varios días y luego suspenderla sin reducción gradual. Cuando el medicamento causante de la alergia es indispensable, debe primero desensibilizarse al paciente; entonces podrá administrarse el fármaco con seguridad.^{93,94} La desensibilización intravenosa debe llevarse a cabo sólo por personal calificado en un hospital, donde pueda instituirse tratamiento inmediato en caso de una reacción seria.

ANAFILAXIA

La anafilaxia sistémica es la manifestación más importante y más peligrosa de la hipersensibilidad inmediata mediada por anticuerpos IgE, y consiste en una reacción somática generalizada aguda.^{95,96} El primer reporte de anafilaxia, registrado en los jeroglíficos en el año 2640 A.C., describe la muerte súbita de un faraón egipcio después de la picadura de una avispa. En 1902, Portier y Richet usaron el término anafilaxia para describir la reacción dramática y fatal inducida por la introducción de cantidades diminutas de antígeno a perros que habían sido antes sensibilizados a ese antígeno.⁹⁷ La palabra significa lo opuesto a la protección (del griego *ana*, que significa hacia atrás y *phylaxis*, protección). Aunque esta reacción puede afectar a cualquier sistema del organismo, los sistemas cutáneo, respiratorio, cardiovascular y gastrointestinal son los más afectados, quizá en parte por tener una mayor densidad de células cebadas. Las reacciones clínicas son de gravedad variable, desde prurito y urticaria leve hasta colapso vascular y muerte. Cada vez se conoce un mayor número de sustancias, incluyendo proteínas, polisacáridos y haptenos, capaces de causar anafilaxia [ver tabla 6].

Tabla 6 Agentes que producen anafilaxia

Proteínas

- Antisuero (caballo)
- Hormonas: relajina (liberasina), insulina, corticotropina (ACTH), hormona paratiroidea, metilprednisolona
- Líquido seminal
- Enzimas: quimiotripsina, tripsina, penicilinas, quimiopapaína
- Veneno de himenópteros
- Vacunas que contienen proteína de clara de huevo (v.gr., vacuna del tifo)
- Pólenes (v.gr., pasto de Bermuda, ambrosía)
- Alimentos: trigo negro, clara de huevo, aceites de semilla de algodón, frijol "pinto", arroz, papas, leche (no hervida), nueces, mariscos, té de manzanilla
- Cola
- Hemoglobina (v.gr., de cobayos)
- Látex

Polisacáridos

- Acacia
- Dextrán, hierro-dextrán

Haptenos

- Agentes de uso diagnóstico: ácido dehidrocólico, sulfobromoftaleína
- Vitaminas: tiamina, ácido fólico
- Antibióticos: penicilina, tetraciclina, demeclociclina, clorotetraciclina, nitrofurantoína, estreptomicina, cefalosporinas
- Diversos: procaína, tripelenamina, meprobamato óxido de etileno

Patogenia

En la actualidad se conocen tres vías por las que la exposición a una sustancia extraña puede causar una respuesta anafiláctica. Primero, la exposición de un sujeto susceptible a una sustancia extraña causa la generación de anticuerpos IgE, que se fijan con avidez a receptores de alta afinidad en células cebadas y basófilos. Con la exposición posterior al alérgeno, la unión del antígeno a anticuerpos IgE homocitotrópicos específicos unidos a células causa degranulación celular no citotóxica y liberación de una gran variedad de mediadores vasoactivos e inflamatorios preformados y de formación reciente. En la segunda vía, complejos inmunes u otros agentes activan la cascada del complemento, generando anafilotoxinas (las fracciones proteicas C3a y C5a) que, a su vez, inician la liberación de mediadores de

células cebadas y basófilos. El tercer mecanismo consiste en la liberación de mediadores de células cebadas y basófilos independiente de anticuerpos IgE y complemento, inducida por ciertos agentes (como opiáceos, manitol, medio de contraste y AINE) y por ejercicio físico.⁹⁶ Cuando un anticuerpo IgE no es parte de la patogenia de la anafilaxia, la respuesta suele definirse como reacción anafilactoide. Los signos, síntomas e importancia clínica de las reacciones anafilactoides son las mismas que los de la anafilaxia mediada por anticuerpos IgE.

Manifestaciones clínicas

Después de la exposición al agente ofensor, los síntomas de anafilaxia pueden comenzar en término de segundos o aparecer hasta la hora; en las reacciones severas los síntomas suelen ocurrir en los primeros cinco a 10 minutos. Es típica la afección simultánea a múltiples órganos. Las manifestaciones iniciales son variables pero incluyen uno o más de los siguientes síntomas y signos: eritema cutáneo, prurito, rubor generalizado, sensación de amenaza inminente, náusea, vómito, dolor abdominal, mareo, dificultad respiratoria o sensación de un "nudo" en la garganta. La urticaria es la manifestación más común de la anafilaxia, y por lo general dura menos de 24 horas. También puede ocurrir angioedema cutáneo, solo o en combinación con la urticaria. El aparato respiratorio está afectado en el 70 por ciento de los casos mortales de anafilaxia. Las etapas tempranas del edema de la vía respiratorias se acompañan de disfonía y estridor. El angioedema de la epiglotis y la laringe puede causar obstrucción mecánica e incluso muerte por asfixia. El paciente puede manifestar dificultad respiratoria y sensación de opresión torácica, y las sibilancias son comunes. Ocurre colapso vascular primario en aproximadamente 25 por ciento de los casos de anafilaxia mortal y con frecuencia se relaciona con isquemia miocárdica aguda y arritmias ventriculares. Las molestias digestivas incluyen náusea, vómito, dolor abdominal, tenesmo y diarrea. También pueden ocurrir contracciones uterinas.^{95,96}

Diagnóstico

En vista de las características dramáticas de la reacción anafiláctica, el diagnóstico casi siempre es obvio. Sin embargo, cuando sólo aparecen algunos síntomas puede ser difícil descartar padecimientos vasculares, cardiacos o neurológicos. Entre las enfermedades que deben incluirse en el diagnóstico diferencial se encuentran la embolia pulmonar, el infarto agudo del miocardio, las arritmias cardiacas, la aspiración de cuerpos extraños, el asma agudo, el angioedema hereditario, los padecimientos convulsivos y la reacción vasovagal. En ocasiones no es posible distinguir, desde el punto de vista clínico entre una reacción mediada por IgE y una reacción no inmunológica, tóxica o idiosincrática.

Tratamiento y prevención

Como es cierto para todas las reacciones alérgicas, la clave del tratamiento consiste en evitar el alérgeno agresor e instituir medidas preventivas adecuadas en las personas con alto riesgo. A pesar de los intentos por prevenir o anticipar estas reacciones, pueden ocurrir reacciones anafilácticas (o anafilactoides) graves e inesperadas. Como parte de la evaluación general del paciente con anafilaxia, debe existir una

evaluación rápida de la historia, magnitud y gravedad de la reacción, suspender o limitar la absorción del agente agresor, vigilar de cerca los parámetros cardiopulmonares clínicos y mantener la permeabilidad de las vías respiratorias y la perfusión tisular.

El tratamiento farmacológico de la anafilaxia en adultos [*ver tabla 7*] incluye la administración de epinefrina, que es el tratamiento de elección para la anafilaxia por su capacidad para inhibir la liberación de mediadores de células cebadas y basófilos y contrarrestar la vasodilatación y broncoconstricción causada por éstos. La epinefrina se administra por vía subcutánea en dosis de 0.3 a 0.5 ml de una dilución 1:1,000 (0.3 a 0.5 mg), y esta dosis puede repetirse cada 10 a 20 minutos si es necesario. En el caso de hipotensión severa se administra epinefrina intravenosa a goteo continuo (1 ml de una dilución 1:1,000 en 500 ml de dextrosa al cinco por ciento en agua a una velocidad de 0.5 a 5.0 µg/min [0.25 a 2.5 ml/min]). Otras medidas farmacológicas secundarias incluyen tanto un bloqueador de los receptores H₁ (difenhidramina, 50 mg por vía intravenosa, intramuscular u oral) y un bloqueador de los receptores H₂ (cimetidina 300 mg por vía intravenosa y oral) y esteroides (metilprednisolona, 50 mg por vía intravenosa). Para el broncoespasmo puede agregarse un agonista beta-adrenérgico y aminofilina inhalados. Se administra también oxígeno suplementario en caso de hipoxemia. Si existe obstrucción severa de las vías respiratorias altas refractaria a la farmacoterapia está indicada la intubación o una traqueostomía. Debido a la fuga vascular y a la menor contractilidad miocárdica, el tratamiento de la hipotensión persistente requiere la administración de solución salina normal (1 L cada 20 a 30 minutos), vasopresores y cardiotónicos (dopamina, 5 a 20 µg/kg/min o norepinefrina, 2 a 12 µg/min).⁹⁶

Tabla 7 Tratamiento farmacológico de la anafilaxia sistémica en los adultos*

	Agentes	Indicaciones	Dosis	Objetivos	Complicaciones
Reacciones alérgicas ocutáneas	Tratamiento inicial				
	Epinefrina	Broncoespasmo, edema laríngeo, urticaria, angioedema	0.3-0.5 ml de dilución 1:1,000 (0.3-0.5mg) SC c 10-20 min	Mantener la permeabilidad de la vía aérea, reducir la extravasación del líquido y el prurito	Arritmias, hipertensión, nerviosismo, temblor
	Oxígeno	Hipoxemia	40-100%	Mantener la $PaO_2 \geq 60$ mm Hg	Ninguna
	Metaproterenol ⁺	Broncoespasmo	0.3 ml (solución al 5%) en 2.5 ml de solución salina, inhalada por nebulizador	Mantener la permeabilidad de la vía aérea	Mismas que la epinefrina
	Tratamiento secundario ⁺⁺				
	Aminofilina	Broncoespasmo	Dosis de impregnación en caso necesario (0.6mg/kg IV durante 30 min), y 0.3-0.9 mg/kg/hr IV como dosis de mantenimiento	Mantener la permeabilidad de la vía aérea	Arritmias, náuseas, vómito, crisis convulsivas
	Esteroides	Broncoespasmo	250 mg de hidrocortisona o 50 mg de metilprednisolona I.V. c 6 hr para 2-4	Bloquear o reducir las reacciones prolongadas de fase tardía	Hiperglucemia, retención hídrica
	Antihistamínicos	Urticaria	25-50mg de hidroxicina IM o VO c 6-8 hr o 50 mg de difenhidramina IV, IM o VO c 6-8 h según se requiera,	Disminuir el prurito, antagonizar los efectos H_1 de la histamina	Somnolencia, xeros tomía retención urinaria

			300 mg de cimetidina IV o VO c 6 hr		
Reacciones	Tratamiento inicial				
	Líquidos intravenosos	Hipotensión	1 Lc 20-30min según se requiera	Mantener la presión arterial sistólica ≥ 80 -100 mm Hg	Insuficiencia cardiaca congestiva, edema pulmonar
	Epinefrina	Hipotensión	1 ml de dilución 1:1,000 en 500 ml de D5% IV a velocidad de 0.5-5.0 $\mu\text{g}/\text{min}$ (0.25-2.5ml/min)	Mismo que los líquidos intravenosos	Arritmias, hipertensión, nerviosismo, temblor
	Tratamiento secundario				
	Norepinefrina	Hipotensión	4 mg en 1 L de D5% IV a velocidad de 2-12 $\mu\text{g}/\text{min}$ (0.5-3.0 ml/min)	Mismo que los líquidos intravenosos	Mismas que la epinefrina
	Antihistamínicos	Hipotensión	25-50mg de hidroxicina IM o VO c 6-8 hr o 50 mg de difenhidramina IV, IM o VO c 6-8 h según se requiera, 300 mg de cimetidina IV o VO c 6 hr	Antagonizar los efectos H_1 y H_2 de la histamina en el miocardio y los vasos periféricos	Somnolencia, xerostomía, retención urinaria
	Glucagon	Hipotensión refractaria	1 mg en 1 L de D5% IV a velocidad de 5-15 $\mu\text{g}/\text{min}$ (5-15 ml/min)	Aumentar la frecuencia y gasto cardiacos	Náusea

PaO₂- tensión arterial de oxígeno D5%- dextrosa al 5 por ciento

* La dosis, elección del agente específico, eficacia y seguridad deben siempre individualizarse.

+ También puede usarse albuterol (0.5 ml de solución al 0.5% en 2.5 ml de solución salina) o el isoetarine (0.5 ml de solución al 1% en 2 ml de solución salina).

++ Estos agentes casi no tienen eficacia durante la reacción anafiláctica aguda, pueden disminuir o prevenir las reacciones recurrentes o prolongadas.

▫ Se sugiere menor velocidad para los ancianos, los pacientes que reciben medicamentos que reducen su metabolismo y los que sufren disfunción hepática o insuficiencia cardiaca. Se requiere mayor

velocidad en los jóvenes o fumadores.

|| Puede ser especialmente útil en pacientes que reciben bloqueadores beta-adrenérgicos, porque su capacidad para estimular el inotropismo y cronotropismo cardiacos no se altera por el bloqueo beta-adrenérgico.

En el pasado, alrededor del dos por ciento o más de los 10 millones de procedimientos realizados con medio de contraste intravascular que se practicaron en los Estados Unidos se complicaron por una reacción anafilactoide causada por liberación no inmunológica de mediadores de células cebadas y basófilos. El uso de medios de contraste con relativamente baja osmolaridad ha disminuido la incidencia global de reacciones anafilactoides a menos del uno por ciento. Las reacciones anafilactoides pueden variar de eritema cutáneo y urticaria hasta colapso cardiovascular. Ocurre una reacción fatal en uno de cada 20,000 procedimientos. Al exponerse de nuevo al medio de contraste los pacientes que han tenido una reacción anafilactoide previa tienen un riesgo de 15 a 35 por ciento de repetirla. Si es necesario realizar un estudio con medio de contraste en estos pacientes, debe emplearse medio de baja osmolaridad y tratamiento previo con prednisona (50 mg 13, siete y una hora antes del procedimiento) más difenhidramina (50 mg intramuscular una hora antes del procedimiento) para prevenir la reacción anafilactoide o limitar su severidad.^{90,98,99}

ALERGIA AL LATEX

Los productos que contienen goma de látex natural, como los guantes, condones, catéteres, tapaduras dentales, balones y equipo deportivo, pueden inducir respuestas alérgicas mediadas por células T, por anticuerpos de IgE, o por ambos.¹⁰⁰ Las manifestaciones clínicas de la alergia al látex mediada por células T incluye eritema, edema y eccema locales que ocurren cuatro a 48 horas después del contacto con el alergen. Los signos y síntomas de la sensibilidad mediada por IgE al látex natural, como los de la sensibilidad a otros alérgenos, suelen ocurrir minutos después de la exposición y afectan principalmente los sistemas cutáneo, respiratorio, cardiovascular y gastrointestinal.

Origen de los alérgenos de goma natural

El látex natural, una sustancia lechosa colectada del árbol *Hevea brasiliensis*, que se cultiva de modo comercial, contiene el precursor de la molécula de goma cis,1,4-polisopreno, y varios lípidos, carbohidratos y proteínas. Los componentes proteicos que se fiman a la matriz de polisopreno contienen alérgenos capaces de inducir anticuerpos IgE. Después de que se evita la coagulación por aditivos químicos, el látex se separa en sus fases líquida y sólida. En la siguiente fase del proceso se agregan varios compuestos, aceleradores químicos y degradantes, que inducen las respuestas inmunológicas mediadas por las células T. Los aceleradores como el tiuramo, los carbamatos y los mercaptobenzotiazoles controlan la velocidad y magnitud de la vulcanización, la formación de enlaces

cruzados entre las unidades de isopreno catalizadas por calor y en presencia de sulfuro. En la manufactura de los guantes de látex, la aplicación de calor durante la vulcanización solubiliza la proteína residual, que migra a la superficie de los guantes, en donde entra en contacto con las manos del usuario.^{100,102} Aunque el talco de almidón de maíz usado como lubricante puede absorber alergenos, no es un sensibilizante per se.¹⁰³

Epidemiología

La exposición al alergeno del látex puede ocurrir por vía cutánea, percutánea, mucosa y parenteral, y la exposición mucosa o parenteral es la que se asocia con mayor riesgo de anafilaxia. Por lo general, la alergia al látex ocurre en trabajadores de la salud, de la industria de la goma y en niños con meningomielocelo (espina bífida) y alteraciones urogenitales.^{100,104-106} La prevalencia de alergia al látex mediada por IgE en la población general se desconoce. Sin embargo, el riesgo parece ser mayor entre personas atópicas que en no atópicas. Los trabajadores de la salud tienen un riesgo de cinco a 10 por ciento de alergia al látex.^{100,104} Aunque la historia natural de esta alergia no se ha definido por completo, los trabajadores de la salud con hipersensibilidad suelen tener síntomas ocupacionales que progresan desde reacciones cutáneas iniciales hasta afección sistémica diseminada y anafilaxia.

Diagnóstico

El conocer la posibilidad de la alergia al látex y realizar una historia clínica adecuada son las claves diagnósticas más importantes. Es indispensable estratificar los riesgos. Si la historia de un paciente sugiere que puede existir alergia por látex, debe realizarse una prueba confirmatoria. La presencia de sensibilidad mediada por células T puede confirmarse realizando pruebas en parche con una batería estándar de aceleradores y antidegradantes del látex. La sensibilidad al látex mediada por IgE puede detectarse in vitro por RAST o in vivo por pruebas de hipersensibilidad epicutáneas. Aunque ambas modalidades tienen una especificidad cercana al 100 por ciento, la sensibilidad al RAST depende de la población estudiada y el agente empleado. En general, la prueba epicutánea tiene una mayor sensibilidad.¹⁰⁰

Tratamiento y prevención

Al igual que el tratamiento de otras enfermedades alérgicas, el tratamiento óptimo de la alergia por látex consiste en evitar por completo al alergeno y educar al paciente sobre posibles fuentes de exposición. Preguntar sobre alergia al látex debe ser parte rutinaria de la historia clínica en pacientes con enfermedad alérgica. Deben identificarse los pacientes que pertenecen a grupos de alto riesgo, a los que se realizarán pruebas diagnósticas, en especial antes de que se sometan a procedimientos médicos o dentales que impliquen exposición al látex. Debido a que los pacientes con espina bífida tienen alto riesgo de alergia al látex, debe evitarse la exposición a esta sustancia. Los enfermos con reacción mediada por IgE deben evitar exposiciones posteriores y usar un brazalete de advertencia.

Las instituciones de salud deben contar con equipos de otro material y áreas libres de látex para los pacientes con este tipo de alergia. También deben tener guantes no de látex para los trabajadores de la salud con sensibilidad al mismo. Además, debe alentarse el uso de guantes sin latex y sin talco para disminuir los niveles del alergen en el aire y la posibilidad de sensibilización. Por último, los equipos médicos no deben contener antígenos proteicos. En el futuro, los fabricantes de látex deben adoptar procesos de manufactura como el lavado, el tratamiento con calor, la clorinación y la digestión enzimática para eliminar los alergen sensibilizantes del producto final.^{100,107,108}

SINDROME DE SENSIBILIDAD A MULTIPLES QUIMICOS

Perfil clínico e inmunológico

Durante la segunda mitad de este siglo se ha observado la aparición de una enfermedad caracterizada por alergia o sensibilidad a casi todos los químicos orgánicos y sintéticos. Este padecimiento se ha denominado síndrome de sensibilidad química múltiple (también enfermedad ambiental, enfermedad ecológica clínica, síndrome de alergia total y SIDA químico).¹⁰⁹⁻¹¹¹ Los pacientes con este trastorno suelen ser típicamente individuos antes sanos que buscan atención médica por síntomas de las vías respiratorias altas o disfunción mal definida del sistema nervioso central relacionado con vivir o trabajar en un edificio sellado, con sistema cerrado de ventilación, o por presentar sintomatología semejante después de la exposición accidental a una toxina establecida. A pesar de retirarlos del ambiente agresor o evitar la toxina, los pacientes tienen recurrencia de los síntomas, que se intensifican y generalizan con el tiempo hasta afectar prácticamente a todos los órganos y sistemas.

Los síntomas más importantes del síndrome de sensibilidad a múltiples químicos son de tipo general, cardiorrespiratorio, neuropsicológico y gastrointestinal. Aunque los síntomas al inicio son ocasionados por un número limitado de sustancias agresoras, eventualmente se precipitan por muy diversos compuestos sin relación química y en dosis muy por debajo de las que causan efectos dañinos en la población general. En los casos extremos estos pacientes se recluyen, evitando las actividades diarias. A pesar de la gran cantidad de molestias subjetivas, el examen físico no demuestra alteraciones, y el sistema inmunológico de los enfermos funciona sin alteración.¹⁰⁹⁻¹¹² Como grupo, los pacientes no muestran deficiencia o exceso en su capacidad para montar respuestas inmunes adecuadas, ni sufren mayor prevalencia de reacciones alérgicas, enfermedades autoinmunes, infecciones oportunistas no habituales o cáncer.¹¹² De igual modo, no existen datos para apoyar una etiología infecciosa o toxicológica. Se ha propuesto una base psiquiátrica para esta enfermedad, pero no se ha sugerido un diagnóstico uniforme.

Enfoque terapéutico

El mecanismo o mecanismos patogénicos del síndrome de sensibilidad a múltiples químicos se desconocen. De hecho, existe gran controversia sobre si este trastorno es en realidad un proceso orgánico. Sin embargo, existe tal número de individuos con manifestaciones clínicas de este trastorno

que el médico debe saber como manejarlos. Un subgrupo de médicos conocidos como ecologistas clínicos o médicos ambientales, que tienen teorías no demostradas y resultados de pruebas diagnósticas aún no validados,¹¹¹ han sometido a los pacientes a estrategias de evitar sustancias, lo que con frecuencia causa gran aislamiento social y una restricción dietética severa. Para eliminar del cuerpo los químicos contaminantes y crear un sistema inmunológico balanceado, los ecologistas clínicos recomiendan los suplementos nutricionales, los programas de detoxificación, el tratamiento anticándida o las inyecciones desensibilizantes de extracto de *Candida albicans*, la administración intradérmica o subcutánea de dosis neutralizantes de las posibles sustancias ofensoras, y la administración periódica de γ -globulina intravenosa.¹¹¹ La eficacia de estos tratamientos no se ha demostrado. Hasta que se obtenga un conocimiento más científico sobre este padecimiento, el médico no debe enfocarse a los síntomas específicos, obtener pruebas diagnósticas o administrar tratamientos no comprobados. En lugar de ello, los individuos deben ser alentados para lograr metas a corto plazo factibles, aunque modestas, dirigidas a disminuir la incapacidad y a reorientarlos hacia la salud.

Bibliografía

1. Adamczewski M, Kinet JP: The high-affinity receptor for immunoglobulin E. Chem Immunol 59:173, 1994
2. Richards ML, Katz DH: Biology and chemistry of the low affinity IgE receptor (FcERII/CD23). Crit Rev Immunol 1:65, 1991
3. Kinet JP, Metzger H, Hakimi J, et al: A cDNA presumptively coding for the alpha subunit of the receptor with high affinity for immunoglobulin E. Biochemistry 26:4605, 1987
4. Capron A, Dessaint Jp: From protective immunity to allergy: the cellular partners of IgE. Chem Immunol 49:236, 1990
5. Aubry J-p, Fochon S, Graber P, et al: CD21 is a ligand for CD23 and regulates IgE production. Nature 358:505, 1992
6. Guy GR, Gordon J: Coordinated action of IgE and a B-cell-stimulatory factor on the CD23 receptor molecule up-regulates B-lymphocyte growth. Proc Natl Acad Sci USA 84:6239, 1987

7. Kitani S, Kraft D;Fischler C, et al: Inhibition of allergic reactions with monoclonal antibody to the high affinity IgE receptor. J Immunol 140:2585,1988

8. Fokkens WJ, Vroom TM, Rintjes E, et al: Fluctuation of the number of CD1-(T6)-POSitive dendritic cells, presumably Langerhans cells, in the nasal mucosa of patients with an isolated grass-pollen allergy before, during and after the grass-pollen season. J Allergy Clin Immunol84:39 , 1989

9. O'Hehir RE, Bal V, Quint D, et al: An in vitro model of allergen-dependent IgE synthesis by human Blymphocytes: comparison of the response of an atopic and a non-atopic individual to Dermatophagoides spp. (house dust mite). Immunology 66:499,1989

10. Romagnani S, Maggi E, Del Prete GF, et al: T ce1ls and T cell factors active on human IgE synthesis. Huber H. Proc xm fut Congr Allergol Clin Immunol Bern, 1989, p 138

11. Del Prete GF, De Carli M, Mastromauro C, et al: Purified protein derivative of Mycobacterium tuberculosis and excretory-secretory antigens of Toxocara canis expanded in vitro human T cells with stable and oppoSite (tyPe IT helper or type 2T helper) profile of cytokine pfoduction. J Clin fuvest 88:346,1991

12. Parronchi P, Macchia D, Piccirimi MP , et al: Allergen- and bacterial antigen-specific T cell clones established from atopic donors show a different profile of cytokine production. Proc Natl Acad Sci USA 88:4538,1991

13. Wierenga EA, snoek M, Jansen HM, et al: Human atopen-specific types1 and 2 T helper cell clones. J Immunol 147:2942, 1991

14. Yssel H, Johnson KE, Schneider PV, et al: T cell activation-inducing epitopes of the house dust mite allergen Der p I: proliferative and lymphokine production patterns by Der p I-specific CD4⁺T cell clones. J Immunol 148:738,1992

15. Romagnani S, Del Prete GF, Maggi E, et al: Human Th1 and Th2 cells: regulation of development and role in protection and disease. Progress in Immunology 8:239, 1993

16. Moore KW, O'Garra A, de Waal Malefyt R, et al: Interleukin-10. *Annu Rev Immunol* 11:165, 1993
17. Coffman RL, O'Hara J, Bond MW, et al: B cell stimulatory factor-1 enhances the IgE response of lipopolysaccharide-activated B cells. *J Immunol* 136:4538, 1986
18. Finkelman FD, Katona IM, Urban JF Jr, et al: suppression of in vivo polyclonal IgE responses by monoclonal antibody to the lymphokine B cell stimulatory factor 1. *Proc Natl Acad Sci USA* 83:9675, 1986
19. Lee F, Yokota T, Otsuka T, et al: Isolation and characterization of a mouse interleukin cDNA clone that expresses B-cell stimulatory factor 1 activities and T cell and mast-cell-stimulating activities. *Proc Natl Acad Sci USA* 83:2061, 1986
20. Yokota T, Otsuka T, Mosmann T, et al: Isolation and characterization of a human interleukin cDNA clone, homologous to mouse B-cell stimulatory factor 1, that expresses B-cell- and T-cell-stimulating activities. *Proc Natl Acad Sci USA* 83:5894, 1986
21. Snapper CM, Finkelman FD, Paul WE, et al: Differential regulation of IgG1 and IgE synthesis by interleukin 4. *J Exp Med* 167:183, 1988
22. Del Prete G, Maggi E, Parronchi P, et al: IL-4 is an essential factor for the IgE synthesis induced in vitro by human T cell clones and their supernatants. *J Immunol* 140:4193, 1988
23. Pene J, Rousset F, Briere F, et al: IgE production by normal human B cells induced by alloreactive T cell clones is mediated by IL-4 and suppressed by IFN- γ . *J Immunol* 141:1218, 1988
24. Finkelman FD, Katona IM, Urban JF Jr, et al: IL-4 is required to generate and sustain in vivo IgE responses. *J Immunol* 141:2335, 1988
25. Zhang K, Mills FC, Saxon A: Switch circles from IL-4-directed epsilon class switching from human B lymphocytes: evidence for direct, sequential, and multiple step sequential switch from mu to epsilon Ig heavy

Chain gene. J Immunol 152:3427, 1994

26. GauChat JF, Lebman DA, Coffman RL, et al: structure and expression of germline E transcripts in human B cells induced by interleukin 4 to switch to IgE production. J Exp Med 172:463r 1990
27. Vercelli D, Jabara HH, Arai K, et al: Induction of human IgE synthesis requires interleukin 4 and T/B cell interactions involving the T cell receptor /CD3 complex and MHC class II antigens. J Exp Med 169:1295, 1989
28. Vercelli D, Geha RS: Regulation of IgE synthesis in humans: a tale of two signals. J Allergy Clin Immunol 88:285, 1991
29. Romagnani S: Regulation and deregulation of human IgE synthesis. Immunol Today 11:316r 1990
30. Vercelli D, Geha RS: Regulation of IgE synthesis: from the membrane to the genes, Springer Semin Immunopathol 15:5r 1993
31. Lombardero MR, Heymann PW, Platts-Mills TAr et al: Conformational stability of B cell epitopes on group I and group II Dermatophagoides spp. allergens: effect of thermal and chemical denaturation on the binding of murine IgG and human IgE antibodies. J Immunol 144:1353r 1990
32. Ansari AA, Freidhoff LR, Meyers DA, et al: Human immune responsiveness to Lolium perenne pollen allergen Lol p m (rye m) is associated with HLA-DR3 and DR5. Hum Immunol 25:59, 1989
33. Dahlén S-E, Hedqvist P, Hammarström S, et al: Leukotrienes are potent constrictors of human bronchi. Nature 288:484, 1980
34. Samuelsson B, Dahlén S-E, Lindgren JA, et al: Leukotrienes and lipoxins: structures, biosynthesis and biological effects. Science 237:1171, 1987
35. Plaut M, Pierce JH, Watson CJ, et al: Mast cell lines produce lymphokines in response to cross-linkage of FCERI or to calcium ionophores. Nature 339:64, 1989

36. Thuesen DO, Speck LS, Lett-Brown MA, et al: Histamine-releasing activity: I. Production by mitogen- or antigen-stimulated human mononuclear cells. *J Immunol* 123:626, 1979
37. Alam R, Forsythe PA, Lett-Brown MA, et al: Cellular origin of histamine-releasing factor produced by peripheral blood mononuclear cells. *J Immunol* 142:3951, 1989
38. Bochner BS, Undem BJ, Uchtenstein LM: Immunologic aspects of allergic asthma. *Annu Rev Immunol* 12:295, 1994
39. Frew AJ, Moqbel R, Hewitt M, et al: T lymphocytes and eosinophils in allergen-induced late-phase asthmatic reactions in the guinea pig. *Am Rev Respir Dis* 141:407, 1990
40. Capron M, Tonnel A-B: Participation of Fc ϵ -positive macrophages and eosinophils in asthma. *Asthma: Its Pathology and Treatment*. Kaliner MA, Barnes PJ, Persson CGA, Eds. Marcel Dekker, New York, 1991, p 457
41. Seminario MC, Gleich GJ: The role of eosinophils in the pathogenesis of asthma. *Curr Opin Immunol* 6:860, 1994
42. Solomon WR, Platts-Mills TAE: Aerobiology and inhalant allergens. *AJ. Allergy: Principles and Practice*, 4th ed. Middleton E Jr, Reed CE, Ellis EF, et al, Eds. Mosby-Year Book, St. Louis, 1993, p 469
43. Bousquet J, Michel F-B: In vivo methods for study of allergy: skin tests, techniques, and interpretation. *Allergy: Principles and Practice*, 4th ed. Middleton E Jr, Reed CE, Ellis EF, et al, Eds. Mosby-Year Book, St. Louis, 1993, p 573
44. Lopez M, Fleisher T, deShazo RD: Use and interpretation of diagnostic immunologic laboratory tests. *JAMA* 268:2970, 1992
45. Kelso JM, Yunginger JN: Laboratory test for IgE-mediated diseases. *Allergen Immunotherapy*. Lockey RF, Bukaritz SC, Eds. Marcel Dekker, New York, 1991, p 145

46. Fernandez-Caldas E, Fox R: Environmental control of indoor air pollution. *Med Clin North Am* 76:935,1992
47. Ohman JL Jr: Allergen immunotherapy: review of efficacy and current practice. *Med Clin North Am* 76:977.1992
48. Hunt KJ, Valentine MD, Sobotka AK, et al: A controlled trial of immunotherapy in insect hypersensitivity. *N Engl J Med* 299:157, 1978
49. Reisman RE, Livingston A: Venom immunotherapy: 10 years of experience with administration of single venoms and 50 micrograms maintenance doses. *J Allergy Clin Immunol* 89:1189, 1992
50. Reisman RE: American Academy of Allergy: position statements-controversial techniques. *J Allergy Clin Immunol* 67:333, 1981
51. Wasserman SI: Mediators of immediate hypersensitivity. *J Allergy Clin Immunol* 72:101,1983
52. Mathews K: Allergic and non-allergic rhinitis, nasal polyposis, and sinusitis. *Allergy*. Kaplan AP, Ed. Churchill Livingstone, New York, 1985, p 323
53. Norman PS, Uchtenstein LM, Ishizaka K: Diagnostic tests in ragweed hayfever. *J Allergy Clin Immunol* 52:210, 1973
54. Norman PS: Skin testing. *Manual of Clinical Laboratory Immunology* . Rose NR, Friedman H, Fahey JL, Eds. ASM, Washington, DC, 1986, p660
55. Barbee RA, Halonen M, Lebowitz M, et al: Distribution of IgE in a community population sample: correlations with age, sex, and allergen skin test reactivity. *J Allergy Clin Immunol* 68:106, 1981
56. Mulharky MF, Hill JS, Webb DR: Allergic and nonallergic rhinitis: their characterization with attention to the meaning of nasal eosinophilia. *J Allergy Clin Immunol* 65:122, 1980

57. Badhwar AK, Druce HM: Allergic rhinitis. *Med Clin North Am* 76:789, 1992
58. Naclerio RM: Allergic rhinitis. *N Engl J Med* 325:860, 1991
59. Simons FER, Simons KJ: Antihistamines. *Allergy: Principles and Practice*, 4th ed. Middleton E Jr, Reed CE, Ellis EF, et al, Eds. Mosby-Year Book, St. Louis, 1993, p 856
60. Monahan BP, Ferguson CL, Kilgus ES, et al: Torsades de pointes occurring in association with terfenadine use. *JAMA* 264:2788, 1990
61. Simons FER, Kesselman MS, Giddins NG, et al: Astemizole-induced torsade de pointes. *Lancet* 2:624, 1988
62. Gurka G, Rocklin R: Immunologic responses during allergen-specific immunotherapy for respiratory allergy. *Ann Allergy* 61:239, 1988
63. Friedlaender MH: Ocular allergy. *Allergy: Principles and Practice*, 4th ed. Middleton E Jr, Reed CE, Ellis EF, et al, Eds. Mosby-Year Book, St. Louis, 1993, p 1649
64. Djukariovic R, Roche WR, Wilson JW, et al: Mucosal inflammation in asthma. *Am Rev Respir Dis* 142:434;1990
65. Lemanske RF Jr: The late phase response: clinical implications. *Advances in Internal Medicine*, Vol 36. Stollerman GH, Lamont JT, Leonard JJ, et al, Eds. Mosby-Year Book, St. Louis, 1991, p 171
66. National Heart, Lung, and Blood Institute: Guidelines for the diagnosis and management of asthma: expert panel report. National Institutes of Health (publication No.91-3042), Bethesda, Maryland, August 1992
67. Cross D, Nelson HS: The role of the peak flow meter in the diagnosis and management of asthma. *J Allergy Clin Immunol* 87:120, 1991

68. Ohman JL: Allergen immunotherapy in asthma: evidence for efficacy. *J Allergy Clin Immunol* 84:133, 1989
69. Gilbert GB: Unusual idiosyncrasy to aspirin. *JAMA* 56: 1262, 1911
70. Samter M, Beers RF Jr: Concerning the nature of intolerance to aspirin. *J Allergy* 40:281, 1967
71. Farr RS: The need to re-evaluate acetylsalicylic acid (aspirin). *J Allergy* 45:321, 1970
72. Stevenson DD, Simon RA: Sensitivity to aspirin and nonsteroidal antiinflammatory drugs. *Allergy: Principles and Practice*, 4th ed. Middleton E Jr, Reed CE, Ellis EF, et al, Eds. Mosby-Year Book, St. Louis, 1993, p 1747
73. Bernstein DI: Occupational asthma. *Med Clin North Am* 76:917, 1992
74. Sampson HA, Metcalfe DD: Food allergies. *JAMA* 268:2840, 1992
75. Bock SA, Sampson HA, Atkins FM, et al: Double-blind placebo-controlled food challenge procedures as an office procedure: a manual. *J Allergy Clin Immunol* 82:986, 1986
76. Sampson HA: Differential diagnosis in adverse reactions to foods. *J Allergy Clin Immunol* 78:212, 1986
77. Sogn DD: Medications and their use in the treatment of adverse reactions to foods. *J Allergy Clin Immunol* 78:238, 1986
78. Pastorello EA, Stocchi L, Pravettoni V, et al: Role of the elimination diet in adults with food allergy. *J Allergy Clin Immunol* 84:475, 1989
79. Reisman RE: Insect stings. *N Engl J Med* 331:523, 1994 11

80. deShazo RD, Butcher BT, Banks WA: Reactions to the stings of the imported fire ant. N Engl J Med 323:462, 1990
81. Reisman RE, Wypych JI, Mueller UR, et al: Comparison of the allergenicity and antigenicity of Polistes venom and other vespid venoms. J Allergy Clin Immunol 70:281, 1982
82. Valentine MD: Insect venom allergy: diagnosis and treatment. J Allergy Clin Immunol 73:299, 1984
83. Golden DB, Marsh DG, Kagey-Sobotka A, et al: Epidemiology of insect venom sensitivity. JAMA 262:240, 1989
84. Maureillo PM, Barde SH, Georgitis JW, et al: Natural history of large local reactions from stinging insects. J Allergy Clin Immunol 74:494, 1984
85. Ught WC, Reisman RE, Shiffjzu M, et al: Unusual reactions following insect stings: clinical features and immunologic analysis. J Allergy Clin Immunol 99:391, 1977
86. Reisman RE: Natural history of insect sting allergy: relationship of severity of symptoms of initial sting anaphylaxis to re-sting reactions. J Allergy Clin Immunol 90:335, 1992
87. Hunt EJ, Valentine MD, Sobotka AK, et al: Diagnosis of allergy of stinging insects by skin testing with Hymenoptera venoms. Ann Intern Med 85:56, 1976
88. Keating MU, Kagey-Sobotka A, Halnilton RG, et al: Clinical and immunologic follow-up of patients who stop venom immunotherapy. J Allergy Clin Immunol 88:339, 1991
89. Reisman RE: Duration of venom immunotherapy: relationship to the severity of symptoms of initial insect sting anaphylaxis. J Allergy Clin Immunol 92:831, 1993
90. Weiss ME: Drug allergy. Med Clin North Am 76:857, 1992

91. Idsoe O, Guthe T, Wilcox RR, et al: Nature and extent of penicillin side reactions, with particular reference to fatalities from anaphylactic shock. F Bull World Health Organ 38:159, 1968
92. Sullivan 1J, Wedner HJ, Shatz GS, et al: Skin testing to detect penicillin I allergy. J Allergy Clin Immunol 68:171, 1981 c
93. Sullivan 1J, Yecies LD, Shatz GS, et al: Desensitization of patients allergic to penicillin using orally administered beta-lactam antibiotics. J Allergy Clin Immunol 69:275, 1982 A
94. Weiss ME, Adkinson NF Jr: Immediate hypersensitivity reactions to penicillin and related antibiotics. Clin Allergy 18:515, 1988 e
95. Atkinson H, Kaliner MA: Anaphylaxis. Med Clin North Am 76:841, 1992
96. Bochner BS, Lichtenstein LM: Anaphylaxis. N Engl J Med 324:1785, 1991
97. Portier P; Richet C: De l'action anaphylactique de certains venins. CR Soc Biol 6:170, 1902
98. Kelly JF, Patterson R, Lieberman P, et al: Radiographic contrast media studies in high risk patients. J Allergy Clin Immunol 62:181, 1978
99. King BF, Hartman GW, Williamson B Jr, et al: Low-osmolality contrast media: a current perspective. Mayo Clin Proc 64:976, 1989
100. Slater JE: Latex allergy. J Allergy Clin Immunol 94: 139, 1994
101. Heese A, van Hintzenstem J, Peters KP, et al: Allergic and irritant reactions to rubber gloves in medical health services: spectrum, diagnostic approach, and therapy (pt 1). J Am Acad Dermatol 25:831, 1991

102. Taylor Js, Melton A, Hamann CP: Selected highlights of the International Latex Conference: sensitivity to latex in medical devices: Baltimore,MD, November 5-7, 1992. American Journal of Contact Dermatitis 4:101, 1993
103. Beezhold D, Beck WC: surgical glove powders bind latex antigens. Arch surg 127:1354,1992
104. Bubak ME, Reed CE, Fransway AF, et al: Allergic reactions to latex among health-care workers. Mayo Clin Proc 67:1075, 1992
105. Gerber AC, Jorg W, Zbinden S, et al: Severe Intraoperative anaphylaxis to surgical gloves: latex allergy , an unfamiliar condition. Anesthesiology 71:800,1989
106. Tosi LL, Slater JE, Shaer E, et al: Latex allergy in spina bifida patients: prevalence and surgical implications. J Pediatr Orthop 13:709,1993
107. ACAI Task Force on Latex Hypersensitivity: Latex allergy precautions for health professionals. American College of Allergy and Immunology , 1992
108. Task Force on Allergic Reactions to Latex: Committee report. J Allergy Clin Immunol 92:16, 1993
109. American College of Physicians: Clinical ecology. Ann Intern Med 111:168,1989
110. Cullen MR, Chmielak MG, Rosenstock L: Occupational medicine (pt 2). N Engl J Med 322:675,1990
111. Council on Scientific Affairs, American Medical Association: Clinical ecology. JAMA 268:3465,1992
112. Simon GE, Daniel W, Stockbridge H, et al: Immunologic, psychologic, and neuropsychological factors in multiple chemical sensitivity. a controlled study. Ann Intern Med 119:97, 1993

Figuras

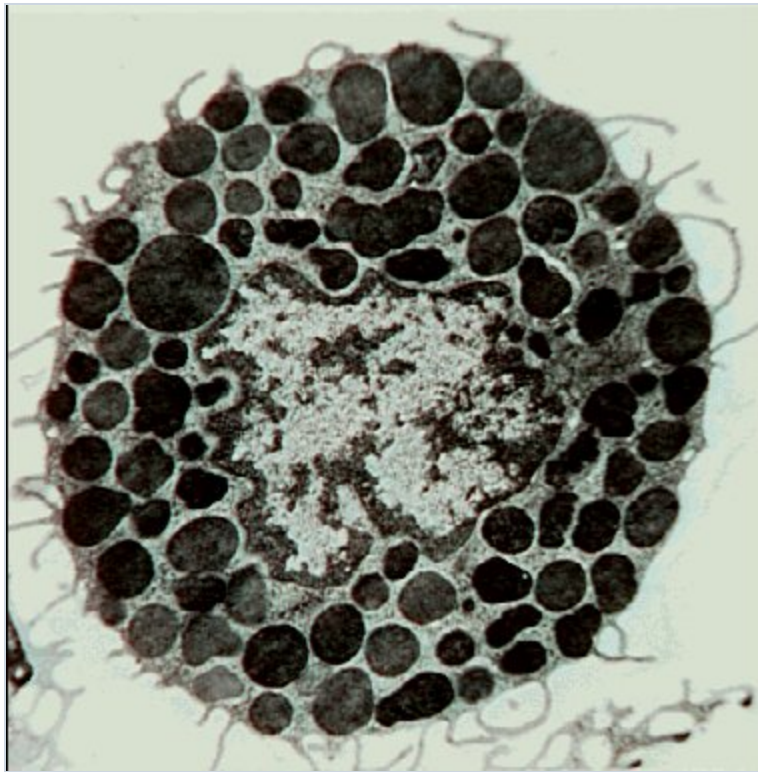


Figura 4a Célula cebada antes y después de la estimulación (a) Antes de la introducción del antígeno, la célula cebada contiene muchos gránulos osmofílicos. (b) Sesenta segundos después de la administración del antígeno, los gránulos periféricos se han agrandado, los gránulos vecinos se han fusionado y se inicia la expulsión de gránulos de la célula cebada.

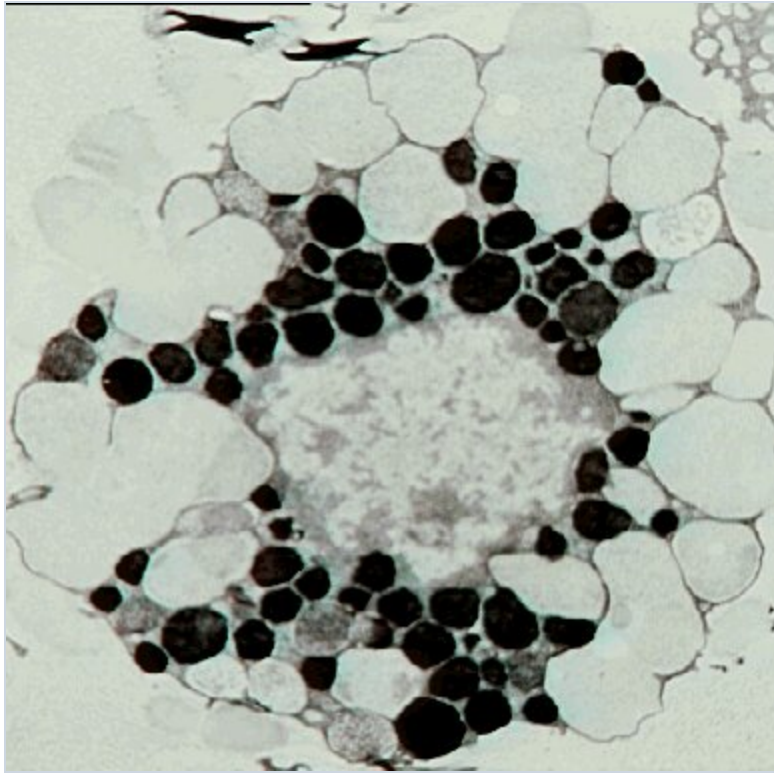


Figura 4b Célula cebada antes y después de la estimulación (a) Antes de la introducción del antígeno, la célula cebada contiene muchos gránulos osmofílicos. (b) Sesenta segundos después de la administración del antígeno, los gránulos periféricos se han agrandado, los gránulos vecinos se han fusionado y se inicia la expulsión de gránulos de la célula cebada.

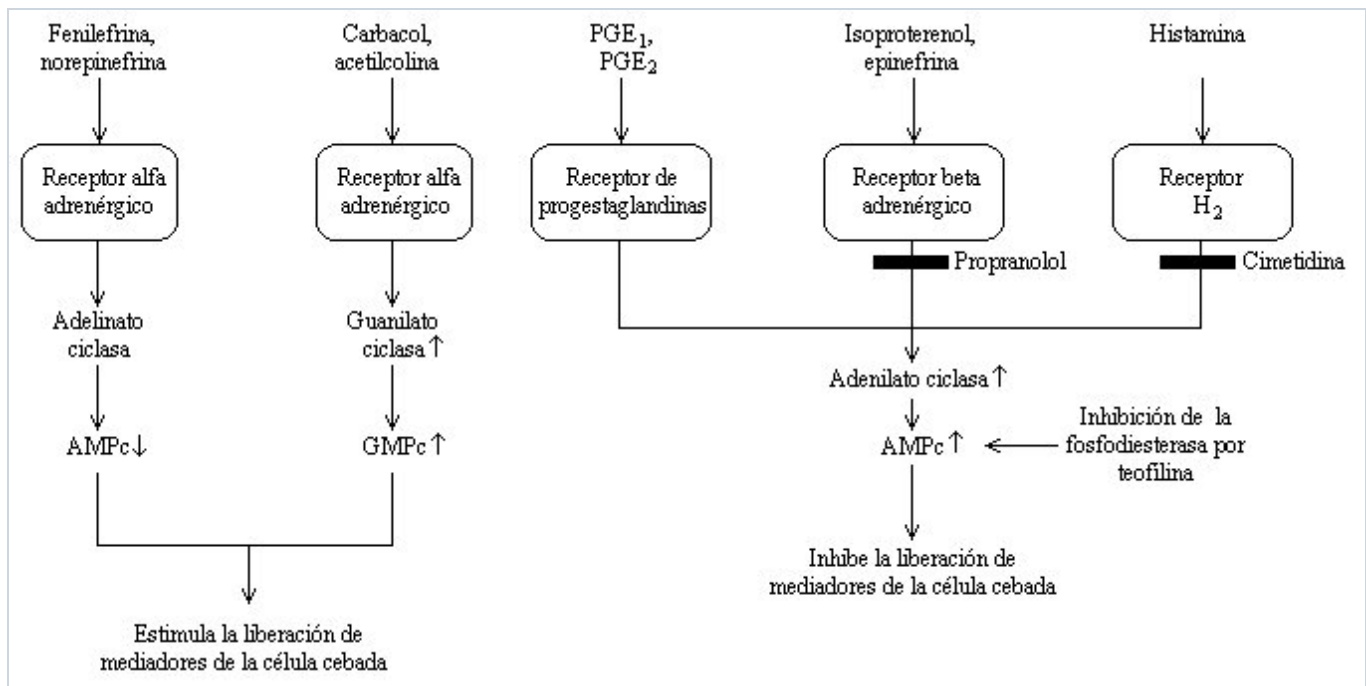


Figura 5 Liberación de mediadores por las células cebadas La liberación de mediadores por las células cebadas es controlada por los nucleótidos cíclicos, AMPc y GMPc. La disminución de los niveles de AMPc o el aumento de GMPc estimulan la liberación, mientras que el aumento del AMPc inhibe la liberación. Varias sustancias fisiológicamente activas pueden estimular receptores de superficie celular, afectando la producción de nucleótidos cíclicos y, de manera secundaria, la liberación de mediadores de la célula cebada. PGE 1 es prostaglandina E 1 y PGE 2 es prostaglandina E 2 .

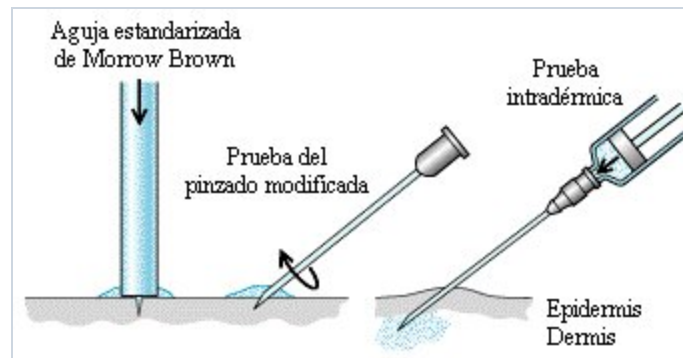


Figura 7 Métodos de pruebas cutáneas Se muestran los métodos más comunes para la realización de pruebas cutáneas.

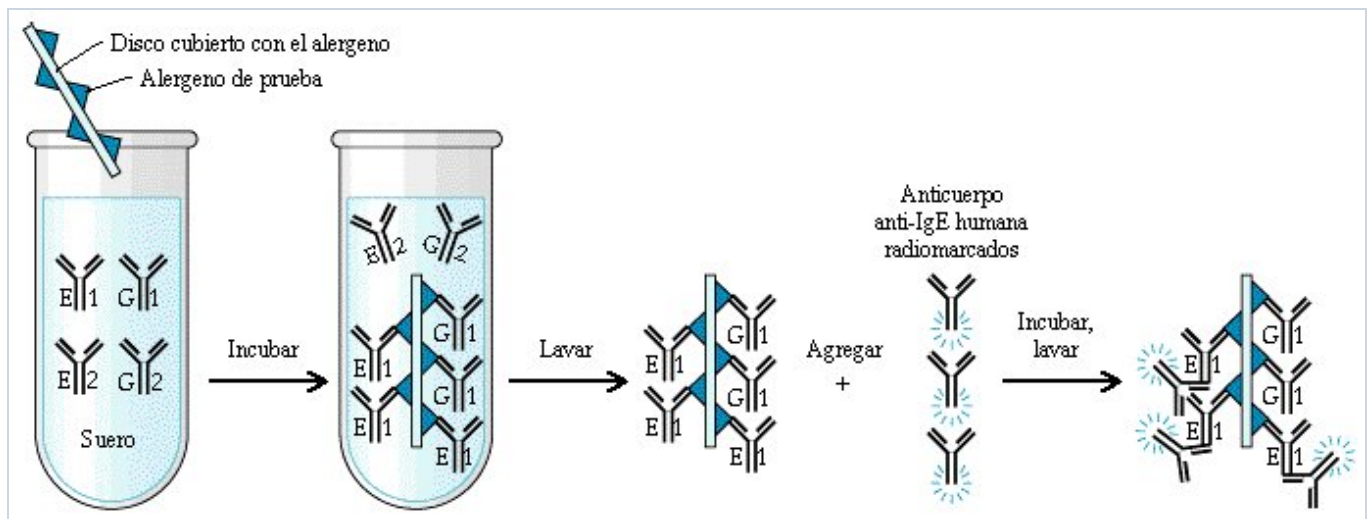


Figura 8 Prueba radioalergosorbente. Se incuba un disco con el alergeno de prueba junto con una muestra de suero del paciente. Los anticuerpos IgE e IgG contra el alergeno de prueba (E1 y G1, respectivamente) reaccionan con el disco cubierto con el alergeno, mientras que los anticuerpos contra otros alérgenos (E2 y G2, respectivamente) no lo hacen y permanecen en el suero. Después de lavar, el disco de prueba se incuba con anticuerpos anti-IgE humana radiomarcados y se lava de nuevo para eliminar los anticuerpos que no hayan reaccionado. La cantidad de reactividad medida por un contador gama es proporcional a la cantidad de E1 específico en el suero del paciente. El G1 del disco no reacciona con el anticuerpo anti-IgE humana.