

## Programa de Formación Continuada en Pediatría Extrahospitalaria

### Sumario

#### Editorial

**10 consideraciones sobre el uso de medicamentos.  
Responsabilidades y reto profesional** 605  
V. Martínez Suárez

**Inmunoterapia en patología alérgica pediátrica** 608  
M. Ridaó Redondo

**Urticaria y angioedema** 616  
P. Rodríguez del Río, M.D. Ibáñez Sandín

**Alergia a la picadura de insectos** 628  
C. Ortega Casanueva

**Alergia a medicamentos. Conceptos básicos y  
actitud a seguir por el pediatra** 637  
M.T. Giner Muñoz

**El Rincón del Residente**  
**Caso clínico MIR. Haz tu diagnóstico**  
**Neonato con distensión abdominal e irritabilidad** 652  
E. Cid París, A. Losada Pajares,  
M.E. Rubio Jiménez, M.J. Alija Merillas

**Brújula para Educadores**  
**El nuevo modelo de inteligencia** 656  
J.A. Marina

**Noticias** 661

# 28

## Congreso Nacional de Pediatria Extrahospitalaria y Atención Primaria- SEPEAP

23 al 25 de Octubre de 2014

Valencia



Secretaría: GRUPO PACÍFICO  
Marià Cubí, 4 • 08006 Barcelona  
Tel: 932 388 777 • Fax: 932 387 488  
E-mail: [congresosepeap@pacifico-meetings.com](mailto:congresosepeap@pacifico-meetings.com)

[www.sepeap.org](http://www.sepeap.org)



sepeap

Sociedad Española de Pediatría  
Extrahospitalaria y Atención Primaria



# Pediatría Integral

Órgano de expresión de la Sociedad Española de Pediatría Extrahospitalaria y Atención Primaria

## Programa de Formación Continuada en Pediatría Extrahospitalaria

### Consejo editorial

#### Director Fundador

Dr. J. del Pozo Machuca

#### Directora Ejecutiva

Dra. M.I. Hidalgo Vicario

#### Subdirectores Ejecutivos

Dr. J. de la Flor i Brú  
Dr. J.C. Silva Rico

#### Junta directiva de la SEPEAP

##### Presidente de Honor

† Dr. F. Prandi Farras

##### Presidente de Honor

Dr. J. del Pozo Machuca

##### Presidente

Dr. V. Martínez Suárez

##### Vicepresidente

Dr. J. Pellegrini Belinchón

##### Secretario

Dr. J. Carlos Silva Rico

##### Tesorero

Dr. L. Sánchez Santos

##### Vocales

Dra. M.E. Benítez Rabagliati

Dr. C. Coronel Rodríguez

Dr. J. García Pérez

Dr. F. García-Sala Vígüer

Dra. A.M. Rodríguez Fernández

#### Jefe de Redacción

Dr. J. Pozo Román

#### Secretaría Técnica

C. Rodríguez Fernández

#### Consultoría Docente

Prof. J. Brines Solares  
Sección de Educación Pediátrica de la AEP

Prof. M. Crespo Hernández  
Comisión Nacional de Especialidades

Dr. F. Malmierca Sánchez  
Expresidente de la SEPEAP

Prof. M. Moya Benavent  
Comisión Nacional de Especialidades

#### Consejo de Redacción

Vocales Regionales. Pediatría Extrahospitalaria

Dr. J. García Palomeque  
S. Andalucía Occidental y Extremadura

Dr. V. Bolívar Galiano  
S. Andalucía Oriental

Dra. M. Á. Learte Álvarez  
S. Aragón, La Rioja y Soria

Dr. J. Pellegrini Belinchón  
S. Asturias, Cantabria y Castilla-León

Dra. A. Cansino Campuzano  
S. Canaria, sección Las Palmas

Dr. A. Hernández Hernández  
S. Canaria, sección Tenerife

Dr. J.L. Grau Olivé  
S. Castilla-La Mancha

Dr. J. de la Flor Bru  
S. Cataluña

Dr. M. Sanpedro Campos  
S. Galicia

Dr. P. Ruiz Lázaro  
S. Madrid

Dr. A. Iofrío de Arce  
S. Murcia

Dr. R. Pelach Pániker  
S. Navarra

Dr. F. García-Sala Vígüer  
S. Comunidad Valenciana

#### Asesoría Docente

Prof. J. Álvarez Guisasola  
Valladolid

Prof. J. Ardura Fernández  
Valladolid

Prof. J. Argemí Renom  
Sabadell

Prof. A. Blanco Quirós  
Valladolid

Prof. E. Borrajo Guadarrama  
Murcia

Prof. J. Brines Solares  
Valencia

Prof. M. Bueno Sánchez  
Zaragoza

Prof. J.J. Cardesa García  
Badajoz

Prof. E. Casado de Frías  
Madrid

Prof. M. Casanova Bellido  
Cádiz

Prof. M. Castro Gago  
Santiago

Prof. M. Crespo Hernández  
Oviedo

Prof. M. Cruz Hernández  
Barcelona

Prof. A. Delgado Rubio  
Madrid

Prof. E. Doménech Martínez  
Tenerife

Prof. G. Galdó Muñoz  
Granada

Prof. M. García Fuentes  
Santander

Prof. J. González Hachero  
Sevilla

Prof. M. Hernández Rodríguez  
Madrid

Prof. R. Jiménez González  
Barcelona

Prof. S. Málaga Guerrero  
Oviedo

Prof. A. Martínez Valverde  
Málaga

Prof. J.A. Molina Font  
Granada

Prof. L. Morales Fochs  
Barcelona

Prof. M. Moya Benavent  
Alicante

Prof. J. Peña Guitián  
Santiago

Prof. J. Pérez González  
Zaragoza

Prof. M. Pombo Arias  
Santiago

Prof. J. Quero Jiménez  
Madrid

Prof. V. Salazar Alonso-Villalobos  
Salamanca

Prof. R. Tojo Sierra  
Santiago

Prof. A. Valls Sánchez de Puerta  
Sevilla



#### En portada

La urticaria engloba un conjunto heterogéneo de patologías de distinta etiopatogenia cuyo punto en común es la aparición del habón, una lesión papulosa, edematosa, evanescente y pruriginosa en la piel. En la mitad de las ocasiones se acompaña de angioedema. Se clasifica como urticaria aguda si dura menos de seis semanas y crónica si dura más. La alergia a alimentos, las infecciones y los estímulos físicos, son las causas más frecuentes de origen conocido en niños, aunque la mayoría son de origen desconocido.

PEDIATRÍA INTEGRAL (Programa de Formación Continuada en Pediatría Extrahospitalaria) es el órgano de Expresión de la Sociedad Española de Pediatría Extrahospitalaria y Atención Primaria (SEPEAP).

PEDIATRÍA INTEGRAL publica artículos en castellano que cubren revisiones clínicas y experimentales en el campo de la Pediatría, incluyendo aspectos bioquímicos, fisiológicos y preventivos. Acepta contribuciones de todo el mundo bajo la condición de haber sido solicitadas por el Comité Ejecutivo de la revista y de no haber sido publicadas previamente ni enviadas a otra revista para consideración. PEDIATRÍA INTEGRAL acepta artículos de revisión (bajo la forma de estado del arte o tópicos de importancia clínica que repasan la bibliografía internacional más relevante), comunicaciones cortas (incluidas en la sección de información) y cartas al director (como fórum para comentarios y discusiones acerca de la línea editorial de la publicación).

PEDIATRÍA INTEGRAL publica 10 números al año, y cada volumen se complementa con dos suplementos del programa integrado (casos clínicos, preguntas y respuestas comentadas) y un número extraordinario con las actividades científicas del Congreso Anual de la SEPEAP.

PEDIATRÍA INTEGRAL se distribuye entre los pediatras de España directamente. SWETS es la Agencia Internacional de Suscripción elegida por la revista para su distribución mundial fuera de este área.

© Reservados todos los derechos. Absolutamente todo el contenido de PEDIATRÍA INTEGRAL (incluyendo título, cabecera, mancha, maquetación, idea, creación) está protegido por las leyes vigentes referidas a los derechos de propiedad intelectual.

Todos los artículos publicados en PEDIATRÍA INTEGRAL están protegidos por el Copyright, que cubre los derechos exclusivos de reproducción y distribución de los mismos. Los derechos de autor y copia (Copyright) pertenecen a PEDIATRÍA INTEGRAL conforme lo establecido en la Convención de Berna y la Convención Internacional del Copyright. Todos los derechos reservados. Además de lo establecido específicamente por las leyes nacionales de derechos de autor y copia,

ninguna parte de esta publicación puede ser reproducida, almacenada o transmitida de forma alguna sin el permiso escrito y previo de los editores titulares del Copyright. Este permiso no es requerido para copias de resúmenes o abstracts, siempre que se cite la referencia completa. El fotocopiado múltiple de los contenidos siempre es ilegal y es perseguido por ley.

De conformidad con lo dispuesto en el artículo 534 bis del Código Penal vigente en España, podrán ser castigados con penas de multa y privación de libertad quienes reprodujeran o plagiaran, en todo o en parte, una obra literaria, artística o científica fijada en cualquier tipo de soporte sin la preceptiva autorización.

La autorización para fotocopiar artículos para uso interno o personal será obtenida de la Dirección de PEDIATRÍA INTEGRAL. Para librerías y otros usuarios el permiso de fotocopiado será obtenido de Copyright Clearance Center (CCC) Transactional Reporting Service o sus Agentes (en España, CEDRO, número de asociado: E00464), mediante el pago por artículo. El consentimiento para fotocopiado será otorgado con la condición de quien copia pague directamente al centro la cantidad estimada por copia. Este consentimiento no será válido para otras formas de fotocopiado o reproducción como distribución general, reventa, propósitos promocionales y publicitarios o para creación de nuevos trabajos colectivos, en cuyos casos deberá ser gestionado el permiso directamente con los propietarios de PEDIATRÍA INTEGRAL (SEPEAP). ISI Tear Sheet Service está autorizada por la revista para facilitar copias de artículos sólo para uso privado.

Los contenidos de PEDIATRÍA INTEGRAL pueden ser obtenidos electrónicamente a través del Website de la SEPEAP ([www.sepeap.org](http://www.sepeap.org)).

Los editores no podrán ser tenidos por responsables de los posibles errores aparecidos en la publicación ni tampoco de las consecuencias que pudieran aparecer por el uso de la información contenida en esta revista. Los autores y editores realizan un importante esfuerzo para asegurar que la selección de fármacos y sus dosis en los textos están en concordancia con la práctica y recomendaciones actuales en el tiempo de publicación.

No obstante, dadas ciertas circunstancias, como los continuos avances en la investigación, cambios en las leyes y regulaciones nacionales y el constante flujo de información relativa a la terapéutica farmacológica y reacciones de fármacos, los lectores deben comprobar por sí mismos, en la información contenida en cada fármaco, que no se hayan producido cambios en las indicaciones y dosis, o añadido precauciones y avisos importantes. Algo que es particularmente importante cuando el agente recomendado es un fármaco nuevo o de uso infrecuente.

La inclusión de anuncios en PEDIATRÍA INTEGRAL no supone de ninguna forma un respaldo o aprobación de los productos promocionales por parte de los editores de la revista o sociedades miembros, del cuerpo editorial y la demostración de la calidad o ventajas de los productos anunciados son de la exclusiva responsabilidad de los anunciantes.

El uso de nombres de descripción general, nombres comerciales, nombres registrados... en PEDIATRÍA INTEGRAL, incluso si no están específicamente identificados, no implica que esos nombres no estén protegidos por leyes o regulaciones. El uso de nombres comerciales en la revista tiene propósitos exclusivos de identificación y no implican ningún tipo de reconocimiento por parte de la publicación o sus editores.

Las recomendaciones, opiniones o conclusiones expresadas en los artículos de PEDIATRÍA INTEGRAL son realizadas exclusivamente por los autores, de forma que los editores declinan cualquier responsabilidad legal o profesional en esta materia.

Los autores de los artículos publicados en PEDIATRÍA INTEGRAL se comprometen, por escrito, al enviar los manuscritos, a que son originales y no han sido publicados con anterioridad. Por esta razón, los editores no se hacen responsables del incumplimiento de las leyes de propiedad intelectual por cualesquiera de los autores.

PEDIATRÍA INTEGRAL está impresa en papel libre de ácido. La política de los editores es utilizar siempre este papel, siguiendo los estándares ISO/DIS/9706, fabricado con pulpa libre de cloro procedente de bosques mantenidos.



Actividad Acreditada por la Comisión de Formación Continuada de las Profesiones Sanitarias de la Comunidad de Madrid, integrada en el Sistema de Acreditación de la Formación Continuada de los Profesionales Sanitarios de carácter único para todo el Sistema Nacional de Salud.

Visite la web oficial de la Sociedad: [www.sepeap.org](http://www.sepeap.org), allí encontrará:

- Información actualizada
- Boletín de inscripción a la SEPEAP (gratuito para los MIR de pediatría: los años de residencia más uno)
- Normas de publicación
- Cuestionario on-line para la obtención de créditos
- El Rincón del Residente: casos e imágenes clínicas

También puede consultar la revista en su edición electrónica: [www.pediatriaintegral.es](http://www.pediatriaintegral.es)



## Secretaría de redacción

Ergon. Srta. Carmen Rodríguez  
Plaça Josep Pallach, 12. 08035 Barcelona  
[carmen.rodriguez@ergon.es](mailto:carmen.rodriguez@ergon.es)

© Sociedad Española de Pediatría Extrahospitalaria y Atención Primaria

Edita: Sociedad Española de Pediatría Extrahospitalaria y Atención Primaria (SEPEAP)  
Coordinación Editorial: Ergon

I.S.S.N. 1135-4542  
SVP: 188-R-CM  
Depósito Legal M-13628-1995



Impreso en papel libre de ácido  
Printed on acid free paper

## Continuing Education Program in Community Pediatrics

### Summary

#### Editorial

Ten considerations on the use of drugs.  
Responsibilities and professional challenge  
V. Martínez Suárez

605

Immunotherapy in pediatric allergy conditions  
M. Ridaó Redondo

608

Urticaria and angioedema  
P. Rodríguez del Río, M.D. Ibáñez Sandín

616

Allergy to insect bits  
C. Ortega Casanueva

628

Drug allergy. Basic concepts and attitude  
to follow by the pediatrician  
M.T. Giner Muñoz

637

#### The Resident's Corner

Clinical Case-Residents: make your diagnosis  
Newborns with irritability and abdominal distension  
E. Cid París, A. Losada Pajares,  
M.E. Rubio Jiménez, M.J. Alija Merillas

652

Compass for Educators  
The new intelligence model  
J.A. Marina

656

News

661



# XXII CONGRESO DE LA SOCIEDAD ESPAÑOLA DE MEDICINA DE LA ADOLESCENCIA

Santander 7 y 8  
de Marzo 2014



[www.sema2014.es](http://www.sema2014.es)

## SEDE DEL CONGRESO

Hotel Santemar  
C/ Joaquín Costa, 28  
39005 Santander, Cantabria

## SECRETARÍA CIENTÍFICA Y TÉCNICA

AFID Congresos  
Menéndez Pelayo, 6, Entresuelo A  
39006 Santander, Cantabria  
Teléfono: 942 318180 Fax: 942 318653  
Email: [info@afidcongresos.com](mailto:info@afidcongresos.com)



V. Martínez Suárez

Centro de Salud El Llano (Gijón). Servicio de Salud del Principado de Asturias

“ La mala praxis de prescripción debiera entenderse como un grado deficiente y no razonable de prudencia, de diligencia o de conocimiento en el uso de fármacos; en todo caso, con riesgo innecesario y evidente para el niño, o con efectos perjudiciales consecuentes y reconocidos en relación al tratamiento ”

## Editorial

# 10 CONSIDERACIONES SOBRE EL USO DE MEDICAMENTOS. Responsabilidades y reto profesional

La idea de uso racional de medicamentos se refiere a que los pacientes reciban la medicación según sus necesidades clínicas, a dosis que se ajusten a sus requerimientos individuales, durante un periodo de tiempo adecuado y al menor coste para ellos y la comunidad<sup>(1)</sup>. El tema es de máxima actualidad en la medicina de hoy; y es además, según esa formulación inicial, una exigencia profesional que, en el caso de la medicina infantil, adquiere aún mayor relevancia.

Para nosotros, resulta fácil aceptar como premisa de cualquier intervención curativa el que todos los niños tienen derecho a recibir tratamientos eficaces y seguros por parte de sus pediatras. Aunque partiendo de esta declaración pueden hacerse varias consideraciones.

1. En primer lugar, la racionalidad en el uso de fármacos dependerá de la existencia de una oferta y una demanda racionales; además, y de forma importante, de una intervención administrativa coherente y también racional. Porque al afrontar este tema, no puede ignorarse que es la Administración quien tiene potestad para introducir criterios adicionales a los clásicos de eficacia y seguridad, tales como efectividad clínica o eficacia comparativa, efectividad económica e impacto presupuestario. La Administración es también quien define las reglas que regulan la autorización, registro y precio de los productos que se ofrecen a la venta, así como los límites generales de su utilización<sup>(2)</sup>. Igualmente, la difusión de la mejor información disponible debiera tenerse como una alta responsabilidad de los organismos oficiales que, según las diferentes Comunidades Autónomas, trabajan con un imperativo de rigor y calidad notablemente variables. Eso a pesar de que las autoridades sanitarias tendrían que sen-

tirse obligadas y más comprometidas con su papel en la información a los médicos acerca de los medicamentos<sup>(3)</sup>. Todo ello señala ya para algunos condicionantes del uso de medicamentos, una responsabilidad superior al nivel de actuación del pediatra prescriptor.

2. Los médicos no pueden olvidar la importancia del acto de emitir una receta y tendrían que buscar todos los datos y referencias que les ayuden a realizarlo de la forma más conveniente para sus pacientes<sup>(4)</sup>. Sólo la utilidad y seguridad del sujeto enfermo o en riesgo de enfermedad deben estar en el centro del acto médico, y quien determina el plan terapéutico será totalmente responsable de sus decisiones y debe mantener el mandato de la ética profesional. Es precisamente desde esta idea que, la mala praxis de prescripción debiera entenderse como un grado deficiente y no razonable de prudencia, de diligencia o de conocimiento en el uso de fármacos; en todo caso, con riesgo innecesario y evidente para el niño, o con efectos perjudiciales consecuentes y reconocidos en relación al tratamiento.
3. Lo anterior tiene que ver con que la orden de tratamiento inadecuada traduce muchas veces un desconocimiento de la prescripción correcta y de la muchas veces recomendable abstención terapéutica. Apostar por la formación profesional de calidad, por tanto, es también, y más que otras cosas, acercar a los profesionales a la terapia necesaria, que puede ser de renuncia al uso de fármacos. Mejorar nuestros conocimientos en farmacología clínica y en terapéutica, acercarnos a las fuentes originales de información mediante cursos de lectura crítica y de medicina basada en la evidencia es ahora –por la abrumadora sobreabundancia de información– una necesidad más apremiante que nunca.

4. Los fármacos que desde el sistema sanitario se ofrecen a los ciudadanos debieran estar probados científicamente en su valor curativo. Esto supone que la principal información accesible al médico tendría que haberse generado mediante estudios metodológicamente bien diseñados y que permitan responder a la cuestión de interés<sup>(5)</sup>. Además, que una vez analizada y sintetizada, debiera estar fácilmente disponible para ser consultada y correctamente interpretada por parte de los profesionales. Sin embargo, no puede ocultarse que la heterogeneidad en la expresión clínica de algunas enfermedades, junto a los estudios fragmentarios y de calidad variable que sobre muchas afecciones disponemos limita la elaboración de guías clínicas de valor completo y unánimemente aceptadas<sup>(5,6)</sup>. Sabemos que no existen ni suficiente investigación ni metaanálisis que orienten todas nuestras decisiones y aclaren las amplias zonas de penumbra del ejercicio médico, pero esto señala también un enorme reto profesional.
5. De forma directa (ayudas a los propios pediatras) o indirecta (a través de convenios con las administraciones o de las sociedades científicas), la docencia y formación en el ámbito de la salud están siendo mayoritariamente promovidas y financiadas por las casas comerciales. Esto ocurre aunque algunas instituciones oficiales y grupos profesionales quieran ocultar o silenciar el origen de sus ingresos para estos fines y la realidad de su relación con estas empresas. Mientras no sea la Administración, a través de sus presupuestos, la que asuma los costes de estas actividades, difícilmente se podrá aceptar una crítica general a esta relación. Esto debe reconocerse así; y cualquier otra cosa es un ejercicio de doble moral con beneficios particulares. El imperativo de rigor y transparencia hacia la comunidad pediátrica y hacia la sociedad debiera sentirse irrenunciable<sup>(7-9)</sup>. Igualmente, tendremos que defender y reforzar un plan de trabajo conjunto del que formen parte tanto el logro de una prescripción farmacoterapéutica de la mayor calidad posible como la realización de estudios que ayuden a mejorar la competencia profesional, trabajos de investigación sobre el uso adecuado de los medicamentos, la difusión y actualización de conocimientos. Por todo ello, la industria farmacéutica debe tenerse como un aliado estratégico de importancia fundamental para nosotros.
6. Es lícito que las empresas farmacéuticas den a conocer los productos que desean vender y es comprensible que lo hagan de la forma más conveniente a sus intereses. Este reconocimiento no implica que la información pueda realizarse de cualquier manera y, menos aún, con afirmaciones incorrectas sobre su bondad o con ocultación de los problemas derivados de su uso<sup>(7,8)</sup>. Para impedirlo existe suficiente legislación; además, también existe un código ético en la propia industria que regula la promoción, estableciendo lo que se considera inadecuado o falso<sup>(10,11)</sup>. Debe recordarse que, tanto en Europa como los Estados Unidos, las agencias reguladoras son lo suficientemente robustas para hacer frente con éxito a cualquier interés comercial espúreo de la industria farmacéutica<sup>(11-18)</sup>. Además, el propio profesional debiera conocer el modo de filtrar, contrastar y discernir la documentación útil de la propaganda puramente comercial.
7. Un asunto relevante. Para una proporción considerable de medicamentos (así, para las especialidades publicitarias, OTC, de venta sin receta y control médico), no es el pediatra prescriptor sino el usuario-paciente quien decide su consumo, en ocasiones con la participación del farmacéutico-dispensador<sup>(19-24)</sup>. Y esto debe relacionarse con el hecho –indudablemente revelador– de que, en los últimos años, los gestores de la sanidad sólo han reconocido la importancia de la calidad de la prescripción desde una preocupación primordial por el gasto, no desde un imperativo racional y ético de beneficio del paciente. Un ejemplo claro ha sido el uso directo y rápidamente creciente de los medicamentos por los ciudadanos, asumiéndose que, si estos los pagan de su bolsillo, el problema del uso racional se difumina cuando, en realidad, empieza a tener una mayor relevancia. La automedicación, el consumo de fármacos sin supervisión sanitaria, la dispensación en las oficinas de farmacia de medicamentos de prescripción médica y la compra a través de Internet, son puntos importantes que debieran tener mayor presencia en las políticas de uso racional<sup>(11,25)</sup>, también en las específicamente dirigidas a los profesionales.
8. Llama igualmente la atención que la Administración, que en nuestro país paga gran parte de la factura sanitaria, haya mostrado tan poco interés en la investigación de estrategias para mejorar los insatisfactorios niveles actuales de adhesión terapéutica. Cuando se trata de pacientes que no forman parte de un ensayo clínico controlado, el cumplimiento terapéutico puede oscilar entre el 25 y el 50%<sup>(26-29)</sup>. Y esto, en el caso de los antibióticos y otros agentes antiinfecciosos puede ocasionar perjuicios directos al propio consumidor y a la comunidad. Ciertamente, las intervenciones susceptibles de mejorar la adhesión terapéutica tendrían un coste en formación del médico<sup>(31)</sup>, pero con ellas no sólo se conseguiría mejorar el cumplimiento de la prescripción sino que se incrementaría la satisfacción de los usuarios al aumentar su participación y comprensión de la lógica del tratamiento<sup>(28-32)</sup>.
9. Otro tema que merece aquí un comentario es el de la insistente demanda de la enfermería respecto a su intervención en la prescripción de tratamientos. Ante esto, podemos preguntarnos también cuántos profesionales de la enfermería han recibido formación acreditada sobre estas actividades. Más aún: ¿podemos denunciar la falta de formación en esta materia de muchos pediatras y a la vez aceptar la prescripción por parte del colectivo enfermero? Porque al tratar este asunto es inexcusable hablar de cualificación; de calidad en los procesos y en los servicios. Sumado a ello, la actividad de la enfermería en la consulta de pediatría no ha sido evaluada y existe poca información sobre su eficiencia y sobre sus resultados<sup>(33)</sup>. Tampoco puede olvidarse lo que supone como elemento medicalizador la dispersión y la



pérdida de control de la prescripción. Ésta resultará de mayor calidad si la formación del que la realiza es mayor; o visto desde otra posición, a menor formación, menor eficacia y una presión comercial más efectiva<sup>(34)</sup>. Creemos que esta delegación o renuncia del médico tendría que verse como un gran logro para nuevos objetivos comerciales de algunas empresas farmacéuticas y parafarmacéuticas; y como resultado de la misma, las expectativas de mercado, los potenciales clientes, se multiplicarían.

10. Finalmente, en relación al uso correcto de medicamentos y la aplicación de medidas terapéuticas, la Sociedad Española de Pediatría Extrahospitalaria y Atención Primaria (SEPEAP), como institución representativa de la profesión pediátrica y de la salud infantil hasta el final de la adolescencia, viene asumiendo la idea de la buena práctica médica y su función de abogado de la infancia<sup>(34)</sup>. En tal sentido:

- Ha manifestado repetidamente su compromiso con la mejora de los estándares y criterios de calidad en la atención médica infantil, comprometiéndose con la máxima seguridad del paciente.
- Incentivará y apoyará las actividades de investigación y de evaluación de resultados relacionados con nuestras intervenciones.
- Promoverá y auspiciará aquellas actividades que mejoren la formación de los profesionales en cuanto a las prescripciones a realizar.
- En el mismo sentido, se esforzará por acercarlos a las fuentes originales de información mediante cursos de lectura crítica y de medicina basada en la evidencia.
- Exigirá una comercialización ética, mediante la aplicación rigurosa de los códigos de buenas prácticas en la promoción de medicamentos.

## Bibliografía

1. WHO. Promoting rational use of medicines: core components. Geneva: WHO Policy Perspectives on Medicines, September 2002.
2. Ley 29/2006, de 26 de julio, de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios. BOE 178 de 27 de julio de 2006.
3. European Medicines Agency. European Public Assessment Reports (EPARs). En: [www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu)
4. Moya A. Ética de la prescripción. Información Terapéutica del Sistema Nacional de Salud. 2011; 35: 57-63.
5. Black N. Why we need observational studies to evaluate the effectiveness of health care? *BMJ*. 1996; 312: 1215-8.
6. Sackett DL, Rosenberg WMC, Gray JAM, Haynes RB, Richardson WS. Evidence based medicine: what it is and what it isn't. *BMJ*. 1996; 312: 71-2.
7. Collier J, Iheanacho I. The pharmaceutical industry as an informant. *Lancet*. 2002; 360: 1405-9.
8. Dukes M. Accountability of the pharmaceutical industry. *Lancet*. 2002; 360: 1682-4.
9. Garattini S, Bertele V. Efficacy, safety and cost of new anticancer drugs. *BMJ*. 2002; 325: 269-71.
10. Código Español de Buenas Prácticas de Promoción de Medicamentos y de Interrelación de la Industria Farmacéutica con los Profesionales Sanitarios. Farmaindustria. 2010.
11. Gispén-de Wied CC, Leufkens HG. From molecule to market access: Drug regulatory science as an upcoming discipline. *Eur J Pharmacol*. 2013; 719(1-3): 9-15. doi: 10.1016/j.ejphar.2013.07.021. Epub 2013 Jul 24.
12. European Medicines Agency: Ethical considerations for clinical trials performed in children; EMA guidelines, 6 October 2006. En: [www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu)
13. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. En: [www.aemps.es](http://www.aemps.es)
14. Agrawal Shantanu, Brennan N, Budetti P. The Sunshine Act-effects on physicians. *N Engl J Med*. 2013; 368: 2054-7.
15. Campbell EG, Rao SR, Des Roches CM, Jezzoni LI, Vogeli C, Bolcic-Jankovic D, et al. Physician professionalism and changes in physician-industry relationships from 2004 to 2009. *Arch Intern Med*. 2010; 170: 1820-6.
16. Kesselheim AS, Robertson Jr CT, Siri K, Batra P, Franlin JM. Distribution of industry payments to Massachusetts physicians. *N Engl J Med*. 2013; 368: 2049-52.
17. Real Decreto 1345/2007, de 11 de octubre, por el que se regula el procedimiento de autorización, registro y condiciones de dispensación de los medicamentos de uso humano fabricados industrialmente.
18. Directiva 2004/27/CE del Parlamento Europeo y del Consejo, de 31 de marzo, por la que se modifica la Directiva 2001/83/CE de 6 de noviembre de 2001, y que establece un código comunitario sobre medicamentos para uso humano, que armoniza y recopila en un solo texto la normativa comunitaria sobre medicamentos de uso humano.
19. Reglamento (CE) n° 1901/2006 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 12 de diciembre de 2006, sobre medicamentos para uso pediátrico.
20. Ed Silverman. Everything you need to know about the Sunshine Act. *BMJ*. 2013; 347: f4704. Disponible en <http://bit.ly/1byyJNr>
21. Llor C, Cots JM. The sale of antibiotics without prescription in pharmacies in Catalonia, Spain. *Clin Infect Dis*. 2009; 48: 1345-9.
22. European Medicines Agency: Report on the survey of all paediatric uses of medicinal products in Europe; EMA/794083/2009. En: [www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu)
23. Caamano F, Tome-Otero M, Takkouche B, Gestal-Otero JJ. Factors associated with the decision of Spanish pharmacists to prescribe medicines and to recommend the visit to a doctor. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2004; 13: 817-20.
24. Simó S, Fraile D, Sánchez A, García-Algar S. Dispensación de medicamentos sin prescripción médica en oficinas de farmacia. *An Pediatr (Barc)*. 2013; 79: 10-4.
25. Baos V. Estrategias para reducir los riesgos de automedicación. Información Terapéutica del Sistema Nacional de Salud. 2000; 24: 147-52.
26. Houston N. Compliance with treatment regimens in chronic asymptomatic diseases. *Am J Med*. 1997; 102(2A): 43-9.
27. Anónimo. Compliance (or concordance) and once daily dosing. *Glasgow Prescriber*. 1999; 13.
28. Wright EC. Non-compliance or how many aunts has Matilda? *Lancet*. 1993; 342: 909-13.
29. Osterberg L, Blaschke T. Adherence to medication. *N Engl J Med*. 2005; 353(5): 487-97.
30. Sabate E. Adherencia a los tratamientos a largo plazo. Pruebas para la acción (Documento OMS traducido). Ginebra: Organización Mundial de la Salud, 2004. Disponible en: <http://www.paho.org/Spanish/AD/DPC/NC/adherencia-largo-plazo.pdf>
31. Orueta R. Estrategias para mejorar la adherencia terapéutica en patologías crónicas. Información Terapéutica del Sistema Nacional de Salud. 2005; 29: 40-8.
32. Corlett AJ. Aids to compliance with medication. *BMJ*. 1996; 313: 926-9.
33. Martínez V. Salud Pública, medicalización de la vida y educación, en el libro Salud y Ciudadanía. Teoría y práctica de la innovación, editado por la Consejería de Educación y Ciencia del Gobierno del Principado de Asturias. Oviedo; 2008. p. 17-28.
34. Martínez V. La mirada ética de la pediatría. *Pediatr Integral*. 2012; n° especial 15: 33-6.

# Inmunoterapia en patología alérgica pediátrica

M. Ridao Redondo

EAP Torrelles de Llobregat



## Resumen

El tratamiento de las enfermedades alérgicas debe hacerse con la evitación del alérgeno responsable y el uso de los fármacos que controlen los síntomas. Pero, además, siempre que se demuestre y documente que la sintomatología se debe a alérgenos específicos, el alergólogo valorará la indicación del único tratamiento etiológico, la inmunoterapia específica (ITE).

La ITE proporciona beneficios clínicos a largo plazo, se ha demostrado que previene nuevas sensibilizaciones, reduce la progresión de rinitis a asma y contribuye a la remisión de la enfermedad al conseguir la tolerancia al alérgeno.

La ITE en niños es eficaz y segura. Revisamos su mecanismo de acción, sus indicaciones y qué es lo que debe conocer el equipo de pediatría para su administración y seguimiento.

## Abstract

*Allergic diseases treatment should be done by avoiding the allergen that is responsible and by using drugs to control the symptoms. Furthermore, if it symptoms caused by specific allergens are demonstrated and documented, allergist will assess the indication of the only etiological treatment: allergen specific immunotherapy.*

*It has been shown that the allergen-specific immunotherapy provides long-term clinical benefit, prevent new sensitizations, reduces the progression from rhinitis to asthma and contributes to disease remission by achieving tolerance to the allergen.*

*The allergen-specific immunotherapy in children is effective and safe. We review the mechanism of action, its indications and what the pediatric team have to know, for its administration and monitoring.*

**Palabras clave:** Inmunoterapia específica; Vacunas alergia; Asma niños.

**Key words:** Allergen-specific immunotherapy; Vaccines allergy; Asthma children.

*Pediatr Integral 2013; XVII(9): 608-615*

## Introducción

En el año 2011 se celebró el centenario de la publicación en *The Lancet* del trabajo científico en el que Leonard Noon comprobó el efecto protector de la inmunoterapia en pacientes con rinitis alérgica a pólenes. A lo largo de este siglo, se ha conseguido demostrar su eficacia clínica, mejorar el conocimiento de los mecanismos de la inmunidad y, por ende, de los mecanismos relacionados con la desensibilización con alérgenos y obtener extractos estandarizados cuya potencia antigénica

conocemos y, por tanto, cada vez más eficaces y seguros<sup>(1)</sup>.

El tratamiento de las enfermedades alérgicas se basa en la evitación del alérgeno, los tratamientos farmacológicos que actúan a nivel patogénico o sintomático, la inmunoterapia específica y la educación sanitaria de los niños y sus familias. La inmunoterapia con alérgenos es, en la actualidad, el único tratamiento etiológico de las enfermedades alérgicas cuando se demuestra que los síntomas aparecen con la exposición al alérgeno<sup>(2)</sup>.

## Concepto

La inmunoterapia consiste en la administración, por vía subcutánea o sublingual, de dosis altas del alérgeno identificado como causa de la enfermedad alérgica con el fin de conseguir que, tras el contacto natural posterior con ese alérgeno, no se presenten los síntomas clínicos que el paciente tenía y, por tanto, se consiga la tolerancia al mismo.

Las enfermedades alérgicas, en general, y el asma en particular, se producen por una respuesta inmunológica anor-

mal frente a proteínas inocuas, como los pólenes o los ácaros. Esta respuesta inmunológica excesiva se da en niños predispuestos genéticamente, con tendencia a reacciones Th2.

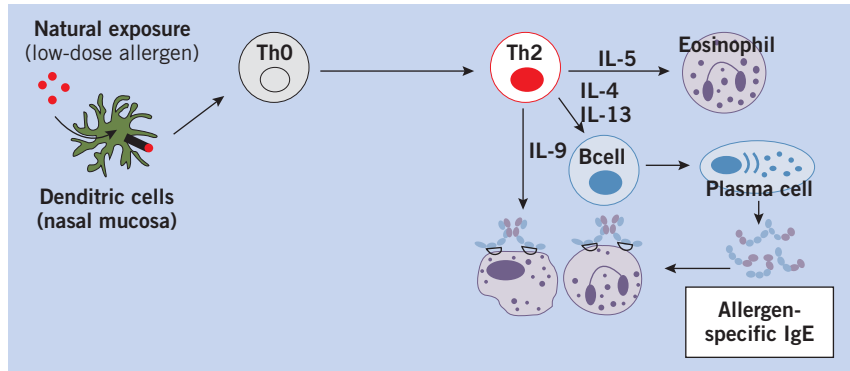
**Mecanismo de acción**

El principal problema con el que nos encontramos al estudiar el mecanismo de acción de la inmunoterapia es la dificultad que conlleva el estudio del funcionamiento del sistema inmunitario como un todo. La respuesta inmunitaria alérgica es compleja y está influida por factores como la susceptibilidad genética, la vía de exposición, la dosis y las características estructurales del alérgeno<sup>(3)</sup>.

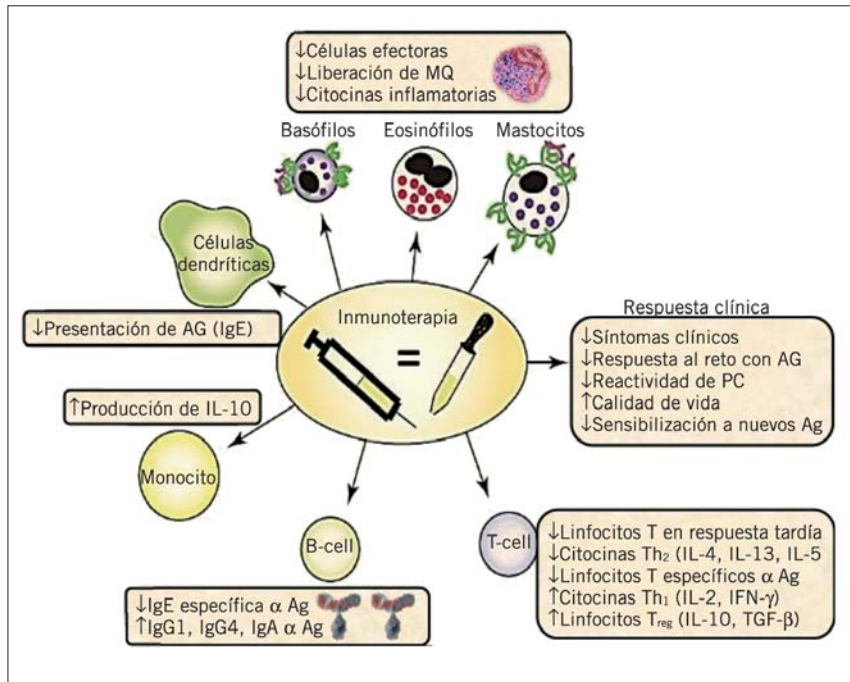
En individuos susceptibles con la exposición previa a un alérgeno, se generan anticuerpos IgE específicos. Estos anticuerpos se unen a receptores de alta afinidad en los basófilos sanguíneos y en los mastocitos de las mucosas. Cuando se produce la reexposición al antígeno específico, puede producirse una respuesta bifásica. Hay una fase precoz, 15-30 minutos tras la exposición al alérgeno, con liberación de mediadores por parte de los mastocitos locales y de los basófilos circulantes. Estos mediadores incluyen: histamina, quininas, prostaglandina D2, citocinas, quimiocinas y leucotrienos, que actuarán estimulando la llegada de otras células inflamatorias, como: eosinófilos, linfocitos T y basófilos que, ya en una fase tardía que se producirá entre 6 y 12 horas, liberarán mediadores inflamatorios específicos.

Normalmente, cuando un alérgeno se pone en contacto con la mucosa respiratoria, es rechazado por la barrera física. Algunos pueden penetrar a través del epitelio y son capturados por células dendríticas inmaduras. En individuos sanos, esto da lugar a una inducción de tolerancia. En atópicos este encuentro inicial da lugar al paso de células T a células Th2.

En el epitelio respiratorio, el alérgeno es captado por la célula presentadora de antígeno, principalmente células dendríticas (CD). En individuos alérgicos, la IgE específica, unida a receptores Fc de baja afinidad de la CD juega un papel facilitando la captación del antígeno. Esta CD, cargada con el alérgeno, llega al ganglio linfático, donde lo presenta a las células T con receptores



**Figura 1.** Mecanismos de la respuesta inflamatoria alérgica. Las células dendríticas presentan péptidos alérgicos a linfocitos Th0. Hay un desvío a linfocitos Th2, con producción e Interleuquinas, atracción de eosinófilos, producción de IgE, sensibilización de mastocitos y basófilos. *Clinical&Experimental Allergy*. 2011; (41): 1235-46.



**Figura 2.** Mecanismos de acción de la inmunoterapia. *Shakir E, et al. Ann Allergy Asthma Immunol* 2010; 105: 340-477.

alérgeno-específicos. Se activa entonces la liberación de citocinas, que facilitan la activación de las células B y diferenciación a células plasmáticas productoras de anticuerpos. La cronificación de la enfermedad alérgica depende de los linfocitos Th2 CD4+ y su producción de IL-4, IL-5, IL-9 e IL-13, que estimulan la producción de IgE, la llegada de células inflamatorias al foco, activándolas y aumentando la producción de moco. Es la inflamación alérgica (Fig. 1).

Otras citocinas que intervienen en ella son IL-25, IL-31 y IL33.

La inmunoterapia específica (ITE) inhibe la respuesta alérgica tardía, con reducciones significativas en el número de eosinófilos, basófilos y neutrófilos. Después de iniciarse la ITE, hay una reducción de los mediadores inflamatorios en el lugar de la exposición al antígeno (Fig. 2).

De forma didáctica, podríamos decir que la ITE produce<sup>(4)</sup>:

1. Cambios a nivel de la respuesta de anticuerpos específicos IgE, IgG e IgA.
2. Cambios en las células efectoras tanto de la respuesta inmediata como

tardía, inhibiendo la liberación de mediadores y la respuesta inflamatoria aguda y crónica tras la exposición al alérgeno.

- Tras la ITE, se produce una inversión del cociente Th1-Th2, con un aumento del perfil del tipo Th1 en detrimento del Th2, propio de la respuesta alérgica.

Un punto esencial en la inducción y el mantenimiento de la tolerancia a alérgenos es la producción de células T reguladoras (Treg) y su producción de IL-10 y TG-beta. Estos niveles mantenidos más allá de un año tras ITE se correlacionan con el éxito de la ITE.

**La traducción clínica de los cambios inmunológicos producidos por la inmunoterapia son la tolerancia al alérgeno, la remisión del asma alérgico-específica, la prevención de nuevas sensibilizaciones, la mejora de la hiperreactividad bronquial y la preservación de la función respiratoria, evitando la remodelación y la organización de la vía aérea.**

### Características específicas de la ITE sublingual

Durante la inmunoterapia sublingual (ITSL), el alérgeno es capturado en la mucosa bucal por las células dendríticas. Estas células maduran y emigran a los ganglios linfáticos cercanos donde presentan el alérgeno a las células T con la posterior producción de anticuerpos bloqueantes y la inducción de linfocitos Treg, que producirán una inhibición de la inflamación Th2.

### Indicaciones de la inmunoterapia en pediatría

La inmunoterapia específica es considerada, hoy en día, como un tratamiento efectivo, con un nivel de evidencia de grado A, capaz de reducir, de una forma eficiente, tanto los síntomas como las necesidades de tratamiento farmacológico en pacientes con alergia respiratoria, rinitis y asma, causada por alérgenos inhalados, como: polen, hongos, epitelios animales y ácaros del polvo. La inmunoterapia específica mejora la hiperreactividad bronquial y se ha comparado el beneficio obtenido con el de los esteroides inhalados<sup>(5,6)</sup>.

En las guías de práctica clínica GEMA<sup>(7)</sup> y ARIA<sup>(8)</sup>, la inmunoterapia por

vía subcutánea se posiciona como un tratamiento eficaz para el asma alérgica bien controlada, siempre que se haya demostrado una sensibilización por IgE a aeroalérgenos que sean clínicamente relevantes.

#### Indicaciones de la ITE en rinoconjuntivitis y asma:

- **Pacientes con síntomas inducidos claramente por la exposición alérgica.**
- **Síntomas vinculados a uno o pocos alérgenos.**
- **Pacientes con síntomas prolongados o repetidos en relación a la exposición al alérgeno.**
- **Pacientes que presentan síntomas nasales y/o de vías respiratorias inferiores durante la estación polínica y en relación a la exposición al polen.**
- **Pacientes con insuficiente control farmacológico, con antihistamínicos y glucocorticoides en dosis moderadas.**
- **Pacientes, o sus padres o tutores legales, que rechacen la toma prolongada de fármacos o que presenten efectos adversos.**

El asma bronquial supone un alto coste sanitario. En España se ha incrementado en un 230% en la última década, alcanzando los 1.500 millones de euros anuales. Sin embargo, se ha encontrado una correlación significativa entre el aumento del uso de la inmunoterapia y la disminución del consumo de fármacos antiasmáticos<sup>(9)</sup>.

La inmunoterapia aporta en la edad pediátrica especiales ventajas; ya que, se ha demostrado su utilidad en prevención secundaria, ya que es capaz de prevenir el desarrollo de asma en niños con rinoconjuntivitis alérgica. Este efecto es consistente y perdura en el tiempo al menos siete años tras su suspensión<sup>(10)</sup>. Asimismo, su prescripción precoz evita la aparición de nuevas sensibilizaciones en pacientes monosensibilizados.

La inmunoterapia es el tratamiento de elección, una indicación absoluta en los pacientes que han sufrido reacciones sistémicas tras la picadura de himenópteros<sup>(11)</sup>.

La alergia a alimentos afecta a un número creciente de niños, con cifras que se sitúan alrededor del 10% de la población. Los alimentos implicados en nuestro medio son, en orden decreciente, el huevo de gallina, la leche de vaca, el pescado, las leguminosas, las frutas y

los frutos secos. Hasta hace unos años, el único tratamiento propuesto era la evitación del alimento implicado y el entrenamiento en el reconocimiento precoz de las reacciones adversas producidas en ocasiones por productos que pueden consumirse de forma oculta. La tolerancia ocurre de forma espontánea hasta en un 83% de los alérgicos a leche de vaca a la edad de cuatro años y en el 60% de los alérgicos a huevo a los cinco años. Desde hace más de una década, se está trabajando en la inducción de tolerancia oral a alimentos (ITO). Los alérgenos con los que se tiene más experiencia son la leche y el huevo, alcanzándose porcentajes de tolerancia de entre el 70-90%. Actualmente, la Sociedad Española de Inmunología Clínica y Alergia Pediátrica (SEICAP) ha promovido un ensayo clínico multicéntrico en niños de dos y tres años alérgicos a la leche que aún no presentaban criterios de alergia persistente. Los resultados obtenidos en el grupo tratado son de un 90% de tolerancia *versus* un 23% del grupo control<sup>(12)</sup>.

### Eficacia y seguridad de la inmunoterapia

**La ITE en niños es eficaz y segura, y hay suficiente evidencia para afirmar que su introducción precoz evita la progresión a asma en niños con rinitis alérgica y la aparición de nuevas sensibilizaciones.**

La eficacia y la seguridad se basan en un diagnóstico etiológico preciso. La caracterización de alérgenos purificados mediante técnicas de biología molecular ha permitido mejorar el conocimiento de los alérgenos utilizando los componentes alérgicos para determinar el perfil de sensibilización del paciente. Esto permite una mejor selección de los pacientes para inmunoterapia y la utilización de vacunas cada vez de mayor calidad con extractos alérgicos bien caracterizados y estandarizados a dosis adecuadas.

Los cambios introducidos en la calidad de la inmunoterapia en los últimos años han mejorado su seguridad y su inmunogenicidad.

La última revisión Cochrane 2010 aporta un nivel de evidencia 1a para la eficacia de la inmunoterapia en el tratamiento del asma. La Guía GEMA (Guía

Española para el Manejo del Asma) recomienda la inmunoterapia en el asma alérgica bien controlado en niveles bajos o medios de tratamiento. Fuerza de recomendación A.

## Extractos alérgicos, vías y pautas de administración de ITE

### Extractos alérgicos

Los extractos alérgicos están fabricados a partir de las fuentes naturales de los alérgenos. Los métodos de fabricación han sufrido cambios muy importantes, básicamente, en el proceso de purificación, formas de presentación y excipientes. Deben estar estandarizados para conseguir extractos reproducibles y consistentes en el tiempo, cuya actividad biológica tenga las mínimas variaciones cualitativas y cuantitativas en la composición de los productos finales con el fin de obtener altos niveles de seguridad y eficacia.

La utilización de alérgenos modificados ha permitido conservar su inmunogenicidad, reduciendo su capacidad alérgica y, por tanto, sus efectos adversos.

### Vías de administración

Se han ensayado diferentes vías de administración, las más utilizadas en la práctica diaria son:

- *Inmunoterapia parenteral*: administración subcutánea en la cara lateral externa del brazo, aspirando con la jeringa antes de inyectar el líquido para asegurarnos de que no se ha comprometido ningún capilar ni vaso sanguíneo.
- *Inmunoterapia sublingual*: se administra en forma de gotas o aplicaciones bajo la lengua. El paciente deberá mantenerla durante 2 minutos y, posteriormente, tragarla. Esta vía de administración tiene la ventaja de la comodidad, ya que el paciente se la administrará en su domicilio sin tener que acudir a un centro médico; asimismo, se observa escasa incidencia de reacciones adversas.

### Pautas de tratamiento<sup>(13)</sup>

1. Según el tiempo utilizado en conseguir la dosis de mantenimiento, hablamos de:

- *Pauta convencional*. Se administran dosis crecientes de cada vial de forma gradual, inicialmente cada semana, hasta llegar a la dosis óptima, que se alcanzará entre 4 y 6 semanas. El mantenimiento se administrará cada cuatro semanas.
  - *Pautas rápidas*. La dosis óptima se alcanza en un tiempo más limitado. Estas pautas se deben aplicar en unidades de inmunoterapia.
    - Cluster o agrupada: se administran varias dosis en un mismo día, subiendo cada semana y llegando a la dosis de mantenimiento en 2-6 semanas.
    - *Rush* o rápidas: en menos de una semana se llega a la dosis óptima.
    - *Ultra-rush* o ultra-rápidas: en menos de 24 horas llegaríamos a la dosis de mantenimiento.
2. Según la época del año en que se administran, hablamos de:
    - *Prestacionales*: se utilizan en pólenes con calendario polínico recortado (p. ej.: gramíneas que polinizan en primavera). Se comienza su administración varias semanas o meses antes de la época de polinización y se suspenden al llegar ésta.
    - *Coestacionales o perennes*: se utiliza con alérgenos perennes (ácaros, epitelios, hongos) y pólenes. Tras la fase de incremento de dosis, se llega a una dosis óptima de mantenimiento que se administra con una periodicidad mensual durante todo el año. Si el alérgeno es un polen, puede ser necesario el ajuste de dosis en la época de polinización, en función del estado clínico del paciente y la carga antigénica ambiental.

### Duración del tratamiento

Se recomienda mantener la inmunoterapia, cuyos resultados sean satisfactorios un tiempo mínimo de tres años y hasta seis años. En ese tiempo, la mayoría de los pacientes consiguen los efectos deseados con una baja tasa de recaídas. Algunos trabajos demuestran

que los años adicionales conllevan beneficios en el tratamiento de la rinitis<sup>(14)</sup>.

## Reacciones adversas

### Reacciones locales

Son las reacciones más frecuentes.

Nos referimos a aquellas reacciones que ocurren en la zona donde se inyecta la vacuna. Consisten en eritema, edema, calor, inflamación y prurito en el lugar de la inyección. A su vez, pueden ser:

- *Inmediatas*: ocurren antes de los 30 min. después de la inyección del extracto. Se consideran significativas si el diámetro de la reacción es superior a 5 cm en adultos y a 3 cm en niños.
- *Tardías*: aparecen a partir de los 30 min. de la inyección. Se consideran relevantes cuando la induración presenta un diámetro mayor de 10 cm en adultos y mayor de 7 cm en niños.
- *Nódulos subcutáneos*: ocurren normalmente con las vacunas adsorbidas en hidróxido de aluminio. Desaparecen con el tiempo, aunque en algunos casos pueden persistir pequeños nódulos organizados. No son una indicación para suspender la IT, aunque se puede valorar utilizar otra vía (p. ej.: sublingual).

### Reacciones sistémicas

Se caracterizan por signos y síntomas generalizados; es decir, que ocurren lejos de la zona de inyección. Normalmente, ocurren antes de los 30 min. de la inyección (inmediatas), aunque en algunos casos se han descrito varias horas e, incluso, días después (tardías). Según el Comité de IT de la EAAI, estas reacciones se pueden clasificar en:

- Reacciones no específicas (no son mediadas por IgE) malestar, cefaleas, artralgias, etc.
- Reacciones sistémicas leves: rinitis y/o asma leves que responden bien al tratamiento.
- Reacciones sistémicas que no amenazan la vida: urticaria, angioedema o asma grave que responden bien al tratamiento.
- Shock anafiláctico: reacción de instauración rápida con prurito, eritema, habones (urticaria), laringoespasma, obstrucción bronquial (broncoespasma), hipotensión,

**Tabla I.** Actitud a seguir tras la interrupción excesiva de la inmunoterapia subcutánea. [www.seicap.es](http://www.seicap.es)

Tiempo	Fase	Actitud
<2 semanas	Iniciación	Igual pauta
2-3 semanas		Repetir última dosis.
3-4 semanas		Reducir 50%. Luego continuar con la pauta habitual
>4 semanas		Volver a empezar. Consultar al alergólogo
<8 semanas	Mantenimiento	Igual pauta
8-10 semanas		Reducir 25%. Luego alcanzar progresivamente la dosis habitual
10-12 semanas		Reducir 50%. Luego alcanzar progresivamente la dosis habitual
12-14 semanas		Reducir 75%. Luego alcanzar progresivamente la dosis habitual
>14 semanas		Consultar con alergólogo

pérdida de consciencia, etc., que requiere **tratamiento intensivo e inmediato con adrenalina** por el compromiso vital que representan para el paciente.

**Factores de riesgo**

- *Técnica incorrecta de administración de la IT:* en ocasiones, puede ocurrir de forma accidental que, a través de la red capilar (arterio-venosa), pase a circulación sanguínea parte de la dosis administrada. Para evitarlo, se debe siempre aspirar antes y durante la inyección de la dosis.
- *Dosis errónea:* siempre se debe comprobar el vial y la dosis de la última administración, para evitar aplicar una dosis superior o un vial diferente al que corresponde.
- *Asma no controlada o VEMS <70%, rinitis severa:* no debe administrarse la IT mientras persistan síntomas intensos de la enfermedad alérgica. La administración de la IT en estas condiciones puede dar lugar a la aparición de reacciones adversas; por tanto, deberemos primero estabilizar al paciente con la medicación adecuada y posponer la administración durante el tiempo necesario.
- *Pacientes con estudio inmunoalérgico de riesgo elevado:* en función de las pruebas *in vivo* e *in vitro* obtenidas en estos pacientes, se deberá observar precaución durante la fase de inicio, fase de incremento de dosis o cambio de concentración de los viales. Estos pacientes se administran sus dosis en Unidades de Inmunoterapia hospitalarias.
- *Aumento de la carga antigénica ambiental:* se debe observar una mayor vigilancia en épocas en las que el

**Tabla II.** Actitud a seguir tras la interrupción excesiva de la inmunoterapia sublingual. [www.seicap.es](http://www.seicap.es)

Tiempo	Fase	Actitud
<3 días	Inicio	No modificar pauta
3-7 días		Dosis anterior
>7 días		Reiniciar el frasco que estaba tomando
<7 días	Mantenimiento	No modificar
>7 días		Reiniciar frasco

alérgeno se encuentra en altas concentraciones; por ejemplo, en los meses de primavera, mantendremos y/o bajaremos la dosis en aquellos pacientes con IT coestacional en relación con la sintomatología que presente el paciente.

- *Administración de viales nuevos:* los extractos alérgicos pierden potencia o actividad con el tiempo; por lo que, al comenzar un lote nuevo recién fabricado, el alergólogo puede indicar iniciarlo en la unidad de inmunoterapia.
- *Interrupción de la IT:* no es infrecuente observar que algunos pacientes interrumpen la ITE por mal control de la enfermedad o por causas menos justificadas (periodos vacacionales, infecciones víricas...). Según pautas ya establecidas, se reducirán las dosis necesarias según el tiempo de interrupción, pudiendo incluso ser necesario tener que emplear de nuevo los frascos de menor concentración (Tablas I y II).
- *Administración de la IT en el domicilio del paciente:* totalmente contraindicado excepto en IT sublingual. Se debe tener especial precaución en la fase de incremento de las dosis; ya que, se asocia con mayor porcentaje de

reacciones adversas que la fase de mantenimiento. Con el fin de minimizar las reacciones adversas que pudieran producirse, deberán tomarse una serie de precauciones, tales como: realizar una evaluación del paciente antes y después de la administración de IT, preguntando sobre reacciones ocurridas con la última dosis administrada. Se realizarán mediciones de PEF (pico flujo espiratorio) antes y después de la administración de IT, valorando la existencia de reacciones locales en los 30 minutos inmediatos con el fin de instaurar un tratamiento adecuado si fuera necesario, minimizando el riesgo vital antes de que el paciente abandone el centro (Tabla III).

La administración de inmunoterapia se efectuará siempre en un lugar en el que se disponga del personal y los medios materiales para poder atender una reacción anafiláctica.

**Tratamiento de las reacciones adversas**

**Reacciones locales**

Si la reacción es significativa, se debe aplicar hielo en la zona de inyección y administrar un antihistamínico oral si es preciso. Está también indicado aplicar corticoides tópicos. Los corticoides orales se reservan para las reacciones que persisten durante más

**Tabla III. Cómo administrar la inmunoterapia subcutánea en Atención Primaria**

- Preguntar al paciente por su estado clínico actual, necesidad de fármacos en los últimos días
- Preguntar por la tolerancia a la dosis anterior
- Hacer una medición de *Peak-Flow* (FEM)
  - Si FEM o PEF >80%: aplicar
  - Si FEM o PEF <80%: auscultación y visita médica. Iniciar tratamiento broncodilatador y postergar 1 semana
  - Caso de no disponer de Medidor de Función Respiratoria: auscultación
- Comprobar la temperatura del vial a administrar, pues excesivamente frío puede producir dolor y reacción local
- Deben utilizarse siempre jeringas desechables, graduadas hasta 1 ml
- La aguja deberá ser para uso subcutáneo
- Limpiar la piel y el tapón del vial a administrar con un antiséptico
- Se administrará por vía subcutánea
- La inyección del extracto debe realizarse en la cara externa o en la parte dorsal del brazo, unos 4-5 cm por encima del codo, alternando el izquierdo con el derecho
- Se reconstruirá en caso de extractos liofilizados, siempre con el diluyente del fabricante
- Agitar suavemente el vial y extraer la dosis precisa para su administración, comprobando que se corresponde a la indicada en su pauta
- Estirar la piel del brazo con una mano, y con la otra se coloca la jeringa en ángulo de 45 grados en relación con la superficie de la piel; el bisel de la aguja estará dirigido hacia la piel
- Deberá aspirarse firmemente con el émbolo para asegurarnos de que no hemos pinchado un vaso
- Introducir la dosis correcta, presionando suavemente el émbolo
- Retirar la jeringa y **no frotar** la zona después de la administración
- Anotar siempre la fecha de la dosis, cantidad administrada y vial del que se ha extraído. Anotar el resultado de la medición del FEM
- **Observación durante al menos 30 minutos en el centro**
- Recordar que no debe realizar actividades que aumenten la temperatura corporal durante, al menos, 3 horas: ejercicio físico intenso, baños en agua caliente, sauna, etc. (aceleran la absorción del extracto alérgico y aumentan la posibilidad de reacción)

de 48 horas con clínica intensa (prurito e inflamación importante, dolor). En la siguiente dosis, debemos asegurarnos de que la administración se realiza de forma correcta. La aparición de estas reacciones son una indicación para modificar la pauta de administración, descendiendo a la última dosis bien tolerada e intentando, posteriormente, alcanzar la dosis óptima eficaz que no produzca reacciones para que la respuesta de anticuerpos sea la adecuada. Si hay dudas, consultar al alergólogo pediátrico.

#### Reacciones sistémicas

El tratamiento debe instaurarse de forma inmediata, ya que podrían comprometer la vida del paciente.

Las medidas a realizar son:

- **Administración de adrenalina 1/1.000 vía intramuscular** en la zona, aplicando un torniquete proximal al lugar de la inyección. Deberá ser la primera medida a aplicar:
  - Dosis adultos y adolescentes >35 kg de peso: 0,3-0,5 ml. Estas dosis se pueden repetir hasta tres veces con intervalos de 15 minutos si fuera necesario.

- Dosis niños < 5 kg de peso: 0,01 ml por cada kg de peso (dosis máxima, 0,30 ml). Estas dosis se pueden repetir hasta tres veces con intervalos de 15 minutos si fuera necesario.
- Si existe broncoespasmo:
  - Oxigenoterapia O<sub>2</sub> a 6-8 L/min y fluidoterapia.
  - Broncodilatadores: salbutamol, bromuro de ipratropio nebulizados o en aerosoles presurizados de forma manual.
- Antihistamínicos: dexclorfeniramina (Polaramine®): adultos, 1 ampolla 5 mg/ml intramuscular o intravenosa cada 6 horas como máximo. Niños: 0,25 mg/kg/dosis.
- Corticoides (e.v., i.m., orales): hidrocortisona e.v. (Actocortina®): adultos, 200-1.000 mg, niños 200 mg. Metilprednisolona i.m. (Urbasón): 80-120 mg en adultos y 2 mg/kg en niños, prednisolona (Estilsona gotas) dosis 2 mg/kg. No debe ser la primera medicación a utilizar, ya que el tiempo de actuación es más lento. Su indicación es prevenir las reacciones bifásicas.
- Otras medidas: posición de Trendelenburg, administración de líquidos parenterales e ingreso en observación.

#### Contraindicaciones de la inmunoterapia

##### • Absolutas:

- Clínica persistente en fase aguda: la existencia de asma inestable o clínica intensa de rinoconjuntivitis aumenta la probabilidad de reacciones adversas; por lo que, en primer lugar, se debe estabilizar al paciente con medicación adecuada.
- Enfermedades inmunológicas, inmunosupresoras y neofórmicas: déficit inmunitarios, tiroiditis autoinmune, artritis reumatoide, neoplasias, etc.
- Enfermedades cardiovasculares: existe mayor riesgo de morbilidad si se presenta una reacción sistémica. Esta contraindicación es relativa en el caso de alergia a veneno de himenópteros.
- Contraindicaciones de adrenalina: nos referimos a patologías de base en las que esté contraindicado el uso de adrenalina como: HTA, hipertiroidismo, cardiopatías, etc.
- Fármacos beta-bloqueantes: si el paciente está en tratamiento con estos fármacos; ya que, sería más difícil de tratar una anafilaxia si ésta se presenta.

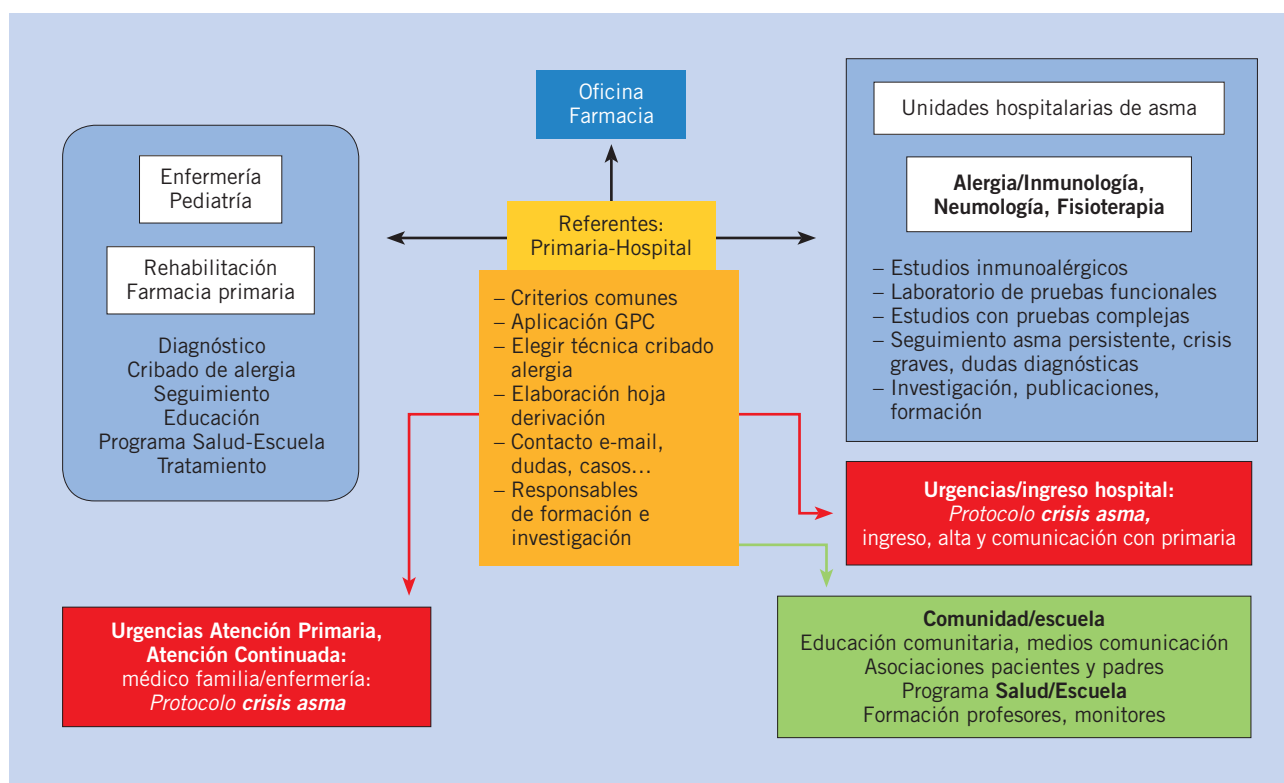


Figura 3. Propuesta de organización de la atención al niño asmático.

- Pacientes con dificultad para seguir el tratamiento: alteraciones psiquiátricas o mala colaboración.
- **Relativas:**
  - Edad: en los momentos actuales existe diversidad de criterios y opiniones en las distintas escuelas y grupos de trabajo respecto al inicio de la IT o a la edad a partir de la cual es aconsejable su administración. En nuestra experiencia, es una contraindicación que debería ser revisada<sup>(15)</sup>.
  - Embarazo: no existe ningún trabajo en la literatura que demuestre efectos teratógenos en pacientes gestantes a las cuales se les haya administrado IT específica. Está ampliamente consensuado que, en el caso de una mujer a la cual se le está administrando inmunoterapia y quede embarazada, no es preciso interrumpir la misma si es bien tolerada. En las pacientes en las que se va a iniciar una IT y estén gestando, se aconseja posponer la misma.

- Asma inestable con FEV1 <70% de forma persistente a pesar de tratamiento broncodilatador y antiinflamatorio adecuado.
  - Cutáneas: dermatitis atópica severa y otras enfermedades cutáneas en fase activa.
- El equipo de pediatría de atención primaria (PAP) constituye la puerta de entrada al sistema sanitario, realiza la promoción, prevención, cuidado y/o recuperación, rehabilitación y educación para la salud de los niños y sus familias. Así, por un lado, a lo largo de la vida del niño se consolida un clima de conocimiento y confianza entre el personal sanitario y las familias, que hace que este marco sea el ideal para establecer cualquier programa que requiera complicidad, periodicidad, accesibilidad, enseñanza de habilidades y resolución, tanto urgente como a medio plazo, de un problema de salud. Por otro lado, el asma es la enfermedad crónica de mayor prevalencia en la edad pediátrica y el mejor ejemplo de que deben optimizarse los recursos y planificar su atención desde una perspectiva comunitaria. No es sólo por la elevada pre-

valencia del asma en nuestro país, sino también por el impacto sobre la calidad de vida del paciente y sus familiares, el gasto sanitario y el consumo de recursos asistenciales. Además, debemos tener en cuenta que los asmáticos requieren intervenciones periódicas (educación, tratamiento de crisis y de fondo si lo precisan, revisión de material y fármacos, contacto con los profesores, administración de inmunoterapia, vacunación antigripal); es evidente, pues, que la PAP ha de tener un papel fundamental en el diagnóstico, tratamiento, control y seguimiento de esta enfermedad. También, el conocimiento, asesoramiento y rápida resolución de problemas que puedan surgir con la inmunoterapia nos será de gran ayuda.

Diferentes iniciativas han objetivado una mejora en todos estos aspectos después de la puesta en marcha de programas de atención comunitaria. No obstante, son trabajos, en muchas ocasiones personales y aislados o sobre aspectos parciales. La clave del éxito es el trabajo en equipo entre los diferentes niveles de atención al niño desde la PAP hasta la atención especializada (AE) (Fig. 3).



## Bibliografía

Los asteriscos reflejan el interés del artículo a juicio del autor.

- 1.\*\* Muñoz López F. Crónica de cien años de inmunoterapia. *Allergo et Immunopathol.* 2011; 39: 6-7.
- 2.\*\*\* Martín Mateos M, Martorell A. Estado actual y expectativas de futuro de la inmunoterapia con alérgenos en el asma infantil. *An Pediatr.* 2012; 76: 181-3.
- 3.\*\* Álvaro Lozano M. Mecanismos de acción de la Inmunoterapia. *Allergo et Immunopathol.* 2011; 39: 11-3.
- 4.\*\* Vidal Pan C. Mecanismos de acción de la inmunoterapia específica con alérgenos. En: Moreno Aguilar, et al. eds. *Inmunoterapia como herramienta clínica moderna.* Barcelona: Mayo S.A.; 2011. p. 95-113.
- 5.\*\* Abramson MJ, Puy RM, Weiner JM. Injection allergen immunotherapy for asthma. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2010, Issue 8. Art. No.: CD001186. DOI: 10.1002/14651858.CD001186.pub2.
- 6.\*\* Penagos M, Passalacqua G, Compalati E, Baena-Cagnani CE, Orozco S, Pedroza A, et al. Metaanalysis of the Efficacy of Sublingual Immunotherapy in the Treatment of Allergic Asthma in Pediatric Patients, 3 to 18 years of age. *Chest.* 2008; 133: 599-609.
- 7.\*\*\* GEMA 2009. Guía española para el manejo del asma. Madrid: 2009 [en línea] [fecha de consulta: 28-05-2013]. Disponible en: <http://www.gemasma.com>
- 8.\*\* Bousquet J, Khaltaev N, Cruz AA, Denburg J, Fokkens WJ, Togias A, et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) 2008 Update (in collaboration with the World Health Organization, GA2LEN\* and AllerGen\*\*). *Allergy.* 2008; 63: 8-160.
- 9.\*\* Nieto A, Álvarez-Cuesta E, Boquete M, Mazón A, De la Torre F. The cost of asthma treatment in Spain and rationalizing the expense. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2001; 11: 139-48.
- 10.\*\* Möller Ch, Dreborg S, Ferdousi HA, Halken S, Host A, Jacobsen L, et al. Pollen immunotherapy reduces the development of asthmatic children with seasonal rhinoconjunctivitis (the PAT-study). *J Allergy Clin Immunol.* 2002; 109: 251-6.
- 11.\*\*\* Martínez-Cañavate Burgos A, Álvaro M, Larramona H, Lucas Moreno JM, Mesa del Castillo AM, Sancha J, et al; Grupo de Trabajo de Inmunoterapia de la SEICAP. Indicaciones de la inmunoterapia en la edad pediátrica. *Evid Pediatr.* 2011; 7: 78.
- 12.\*\*\* Alonso Lebrero E. Inmunoterapia oral en alergia a alimentos: situación actual. *Evid Pediatr.* 2012; 8: 71.
- 13.\*\* Fernández-Távora L. La administración como parte del procedimiento (administrar correctamente el tratamiento). En: Moreno Aguilar, et al. eds. *Inmunoterapia como herramienta clínica moderna.* Barcelona: Mayo S.A.; 2011. p. 51-75.
- 14.\*\* Tabar AI, Arroabarren E, Echechipia S. Duración óptima y eficacia de la inmunoterapia en alergia respiratoria: donde estamos. *Allergo et Immunopathol.* 2011; 39: 14-7.
- 15.\*\* Hernández N, Ibero M, Ridao M, Artigas R, Viñas M, Castillo MJ. Safety of specific immunotherapy using a depigmented and polymerised extract of *Dermatophagoides Pteronyssinus* in children under five years of age. *Allergol Immunol.* 2011; 39: 267-70.

### Bibliografía recomendada

- Martín Mateos M, Martorell A. Estado actual y expectativas de futuro de la inmunoterapia con alérgenos en el asma infantil. *An Pediatr.* 2012; 76: 181-3.

Revisión actualizada para pediatras de los conceptos fundamentales y perspectivas de futuro de la inmunoterapia en asma infantil.

- Martínez-Cañavate Burgos A, Álvaro M, Larramona H, Lucas Moreno JM, Mesa del Castillo AM, Sancha J, et al; Grupo de Trabajo de Inmunoterapia de la SEICAP. Indicaciones de la inmunoterapia en la edad pediátrica. *Evid Pediatr.* 2011; 7: 78.

Actualización de las indicaciones de la inmunoterapia en pediatría a la luz de los últimos trabajos y conocimientos científicos. Expone de forma clara a qué niños sí hay que derivar al alergólogo pediátrico para que valore la indicación.

## Caso clínico

Jorge tiene 5 años y vive en Alicante. Presenta obstrucción nasal perenne desde hace dos años. En el último curso, ha sido visitado en tres ocasiones por cuadros de otitis media aguda y en el último trimestre presenta tos nocturna y con el ejercicio de forma continua. La tos mejora con broncodilatadores.

Su pediatra le remite al alergólogo pediátrico, que diagnostica en noviembre asma bronquial y rinitis alérgica. El

estudio alergológico es muy positivo (*prick-test*) a ácaros. Tiene una Ig E: 378 ku/L y un Rast a *D. pteronyssinus* 77 Ku/L.

El alergólogo recomienda normas de control ambiental, antihistamínicos v.o. + budesonida 100 mcg/12 h y lo cita a control en 3 meses.

# Urticaria y angioedema



P. Rodríguez del Río\*, M.D. Ibañez Sandín\*\*

\*Médico Adjunto Especialista en Alergología. \*\*Jefe de Sección Especialista en Alergología. Sección de Alergología. Hospital Infantil Universitario Niño Jesús. Madrid

## Resumen

La urticaria engloba un conjunto heterogéneo de patologías de distinta etiopatogenia cuyo punto en común es la aparición del habón, una lesión papulosa, edematosa, evanescente y pruriginosa en la piel.

Aproximadamente, en la mitad de las ocasiones se acompaña de angioedema. El mecanismo último detrás de estas lesiones es la degranulación del mastocito cutáneo. Aunque produce una gran alarma y disminuye la calidad de vida, es una enfermedad frecuente y suele ser benigna. Se clasifica como urticaria aguda espontánea si dura menos de seis semanas y crónica espontánea si dura más.

En niños, la urticaria infecciosa es la más frecuente, sin embargo, la alergia a alimentos mediada por IgE siempre debe ser valorada por su potencial para inducir reacciones más graves. Las urticarias físicas y la autoinmune son las causas identificables más frecuentes de la urticaria crónica.

Los antihistamínicos de segunda generación son el tratamiento de elección. En los episodios de urticaria con afectación de otros órganos además de la piel, especialmente en aquellos de instauración rápida, la adrenalina intramuscular debe emplearse precozmente. Los corticoides son el tratamiento de segunda elección que se puede emplear en las urticarias más graves o que no respondan a antihistamínicos.

## Abstract

*Urticaria consists of a group of heterogeneous diseases of varying aetiology, all of which are manifested by hives which are papulous, edematous and evanescent lesions of the skin. In almost half of the cases, angioedema will be present. The immunological mechanism underlying these lesions is the activation of cutaneous mast cells.*

*Although this is a frequent and often benign disease, it concerns both parents and patients, impairing their quality of life. Should it have a duration of less than 6 weeks it is classified as acute spontaneous urticaria. Cases lasting longer than 6 weeks will be classified as chronic spontaneous urticaria.*

*In children, infectious urticaria is the most frequent presentation. However, IgE-mediated food allergy must be ruled out in all cases as it can trigger more severe reactions. Physical urticaria, and autoimmune urticaria are the most common causes of chronic urticaria.*

*Second generation antihistamines are considered first line treatment. With episodes of urticaria that affect organs other than skin, particularly those with a rapid onset, intramuscular adrenalin must be administered immediately. Corticosteroids are, in turn, second line treatment, which can be used for more cases that are serious or for patients who do not respond to antihistamines.*

**Palabras clave:** Urticaria; Angioedema; Antihistamínicos; Habón; Prurito.

**Key words:** Urticaria; Angioedema; Antihistamines; Wheal; Pruritus.

*Pediatr Integral 2013; XVII(9): 616-627*

## Introducción

La urticaria engloba un conjunto heterogéneo de enfermedades cuya lesión característica es el habón. Generalmente son lesiones eritematosas, edematosas y pruriginosas que se blanquean a la vitropresión.

La urticaria engloba un conjunto heterogéneo de enfermedades cuya lesión característica es el habón (Fig. 1) o roncha, la cual cambia de lugar en cuestión de horas, pudiendo acompañarse o no de angioedema. Estas lesiones son, generalmente, eritematosas, edematosas y pruriginosas que se blanquean a la vitropresión. Son de localización, forma, número y tamaño variables y pueden persistir minutos, días o semanas.

Esta patología presenta una alta prevalencia y, aunque los estudios epidemiológicos presentan debilidades, se estima que del 15 al 24% de la población general lo sufrirá en algún momento de su vida. En población pediátrica, hasta el 43,9% de los pacientes con urticaria tienen edades comprendidas entre los 3 y los 6 años. Aunque se trata de una enfermedad generalmente benigna, supone una gran preocupación para los padres y pacientes, originando numerosas consultas a los Servicios de Urgencias, aunque en pocas ocasiones precisan ingreso hospitalario. Los nuevos enfoques de esta patología sugieren que se evalúen otras esferas del paciente como la calidad de vida o el rendimiento, ya que se han descrito mayores tasas de depresión y disminución de la actividad física y mental. Sin embargo, aunque en población adulta el estudio de esta patología avanza significativamente, en población pediátrica existe una gran escasez de estudios específicos, y muchas de las recomendaciones para su tratamiento están extrapoladas de las guías para adultos<sup>(1,2)</sup>.

## Fisiopatología e histología de la lesión

Las características de la lesión típica de la urticaria, el habón, son las siguientes: la afectación se limita a la dermis superior y tienen una zona central inflamada que puede presentar gran variedad de tamaños, rodeada de

un halo eritematoso asociado a picor y calor. Esta lesión desaparece en 1-24 horas tras su formación. En el 50% de los casos de urticaria, además de habones, podemos observar angioedema. En el angioedema, la zona afectada por la inflamación es más profunda (dermis y tejido subcutáneo), cursa con sensación de dolor o tirantez, tiene tendencia a afectar a mucosas y su resolución es más lenta, pudiendo necesitar hasta 72 horas para la desaparición total.

## Patogenia

La urticaria y el angioedema se producen por la estimulación y degranulación de los mastocitos, que liberan diferentes mediadores, siendo la histamina el principal mediador preformado.

La urticaria y el angioedema se producen por la estimulación y degranulación de los mastocitos que, a través de mecanismos inmunológicos y no inmunológicos, liberan diferentes mediadores preformados de mastocitos y basófilos, iniciando la respuesta inflamatoria. La histamina es el principal mediador preformado. También se liberan, minutos después, mediadores de nueva formación, como la prostaglandina D2, los leucotrienos C y D y el factor activador de plaquetas (PAF). La liberación de estos mediadores conduce, por una parte, a un incremento de la permeabilidad vascular, produciendo el típico habón, y, por otra, a una estimulación del tejido neuronal, que origina tanto el prurito como una dilatación vascular y la consecuente respuesta eritematosa. El aumento de la permeabilidad vascular y otros mediadores de mastocitos y basófilos, como la heparina o el condroitinsulfato, inician la activación del sistema de cininas del plasma, retroalimentando así el proceso inflamatorio. Por lo tanto, los mastocitos son los responsables, en una fase inicial, de la liberación de histamina, PAF, leucotrienos y otros mediadores. Estas células producen, además, citocinas y quimocinas, que son responsables, a su vez, del reclutamiento de las células que podemos encontrar en el infiltrado y que condicionan la cronicidad del proceso.

Los mecanismos activadores de los mastocitos pueden ser la hiper-



Figura 1. Lesiones habonosas características.

sensibilidad inmediata mediada por IgE, la activación del complemento, la liberación directa de histamina o la activación del sistema plasmático formador de cininas. Las reacciones de urticaria y/o angioedema mediadas por IgE se producen en pacientes previamente sensibilizados al alérgeno mediante su unión a la IgE específica de la superficie de basófilos y mastocitos, induciendo la liberación de sus mediadores (Fig. 2).

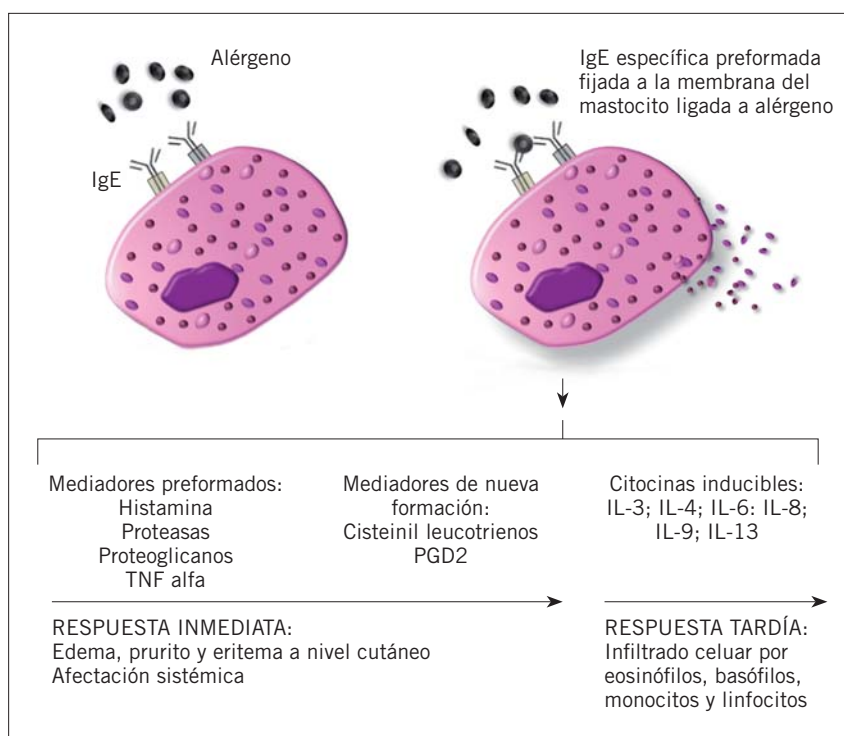
## Tipos de urticaria

La urticaria se clasifica en aguda, si tiene una duración inferior a 6 semanas, y crónica, si persiste durante más de 6 semanas. La alergia a alimentos, además de las infecciones y los estímulos físicos, son las causas más frecuentes de la urticaria y/o angioedema de origen conocido en niños. Sin embargo, la mayoría de las urticarias son de origen desconocido.

Es imprescindible conocer las causas más frecuentemente responsables de los cuadros de urticaria para realizar un diagnóstico etiológico y tratamiento preventivo. Sin embargo, en un porcentaje alto de las urticarias agudas y crónicas, no se puede establecer con exactitud la causa que desencadenó el proceso.

### Urticaria aguda

La urticaria aguda es un proceso de inicio brusco y que puede persistir desde unas horas hasta varios días, pero no más de 6 semanas, en el que los habones no dejan lesión residual tras su desaparición. Se denomina urticaria aguda



**Figura 2.** Mecanismo de la urticaria mediada por hipersensibilidad tipo I o inmediata.

espontánea cuando los habones surgen sin un estímulo externo. En la mayoría de los casos, las lesiones desaparecen espontáneamente y sin secuelas en menos de 6 semanas, aunque algunos de ellas sobrepasan este límite y se convierten en urticaria crónica. Este tipo de presentación es el más frecuente en población infantil<sup>(3)</sup>.

### Infecciones

Las infecciones víricas son la causa más frecuente de urticaria aguda en pediatría<sup>(3)</sup>, encontrándose hasta en un 47% de los casos<sup>(4)</sup>. Aunque el mecanismo de estas urticarias no está mediado por IgE y no es necesario ningún estudio, suelen ser motivo de consulta con el especialista debido al uso concomitante de fármacos que pueden plantear la duda del origen infeccioso o alérgico al fármaco del propio episodio. Los virus de la hepatitis A, B y C, citomegalovirus, influenza y parainfluenza se han descrito como causantes de urticaria. La infección por virus de Epstein-Barr puede ser causa de rash cutáneo en el 3 al 15% de los pacientes e, incluso, aumentar hasta el 80% en aquellos que recibieron tratamiento con amoxicilina por haber sido diagnosticados errónea-

mente de amigdalitis bacterianas. Los *Staphylococcus* y *Streptococcus* se han señalado como posibles desencadenantes de urticaria debido a la producción de toxinas y la liberación de enzimas. Las infecciones también pueden producir y/o exacerbar una urticaria crónica.

### Alimentos

La detección de la urticaria desencadenada por alimentos mediante mecanismo de hipersensibilidad tipo I o mediada por IgE conlleva implicaciones terapéuticas y preventivas muy relevantes. Aparece por ingestión, contacto o inhalación del alimento y puede ser localizada o generalizada y, en ocasiones, puede formar parte o ser la primera manifestación de un cuadro anafiláctico. Generalmente, se trata de episodios agudos con relación clara entre la clínica y la exposición al alimento. Los alimentos y aditivos no suelen ser los responsables de la urticaria crónica. Las características clínicas, diagnóstico y tratamiento de la alergia a alimentos están descritas en detalle en el capítulo 2 del número previo de esta publicación. Aunque controvertido todavía, ya en el último consenso sobre urticaria<sup>(5)</sup> se menciona el papel que determinados alimentos



**Figura 3.** Angioedema palpebral inducido por la toma de ibuprofeno.

denominados pseudoalérgenos, principalmente conservantes y alimentos que contienen sustancias vasoactivas, podrían tener como exacerbadores de la urticaria crónica sin que esté implicado un mecanismo mediado por IgE<sup>(6)</sup>.

### Medicamentos

En muchas ocasiones, la urticaria/angioedema aparece en el contexto de un proceso febril infeccioso y, debido al empleo de fármacos concomitantes, se ha sobreestimado el efecto de estos como origen de la urticaria. Los antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) junto con los betalactámicos, son los más frecuentemente asociados a estos episodios; por lo que, suele ser necesario el estudio alergológico para demostrar IgE específica al medicamento y su implicación en la reacción. La administración de AINEs, preferentemente el ibuprofeno, puede producir de manera aguda un angioedema palpebral característico (Fig. 3) o agravar los episodios de urticaria crónica hasta en 1/3 de los pacientes que padecen esta enfermedad, por lo que se recomienda retirarlos y evaluar la respuesta<sup>(7)</sup>.

### Látex

El mecanismo por el que induce urticaria aguda es alérgico, tratándose de una reacción mediada por IgE. Los pacientes se suelen sensibilizar por contacto cutáneo o mucoso repetido con látex (globos, guantes, etc.), aunque también se pueden sensibilizar por vía inhalatoria. Es frecuente en los niños que han sufrido múltiples intervenciones quirúrgicas (espinas bífidas, malformaciones urológicas, etc.). Los síntomas

que produce la alergia al látex dependen de la vía de exposición: urticaria o dermatitis de contacto si es a través de la piel; síntomas de rinoconjuntivitis y/o asma si es mediante inhalación; y si el contacto es más intenso, por ejemplo, a través de las mucosas en una intervención quirúrgica puede inducir síntomas sistémicos y/o anafilaxia. En muchas ocasiones, la alergia al látex se asocia a alergia a frutas (plátano, kiwi, aguacate) y/o frutos secos (castaña), mediante un fenómeno de reactividad cruzada.

#### Picaduras de insectos

Los himenópteros (abejas y avispas) producen frecuentemente reacciones locales no mediadas por IgE. Sin embargo, a través de un mecanismo mediado por IgE, pueden generar reacciones sistémicas de distinta gravedad, incluyendo la anafilaxia (véase capítulo 3). La picadura de mosquito produce una lesión papular pruriginosa no habonosa en el lugar de la picadura que no suele deberse a un mecanismo alérgico.

#### Aeroalérgenos

La exposición a alérgenos, como pólenes o epitelios (perro, gato, caballo, etc.), puede producir urticaria de contacto, generalizada o angioedema palpebral en pacientes sensibilizados.

#### Parasitosis

La rotura de un quiste de *Equinococo* puede producir reacciones de urticaria y anafilaxia mediada por IgE. El resto de parasitosis debe tenerse en cuenta únicamente en las urticarias crónicas, aunque tampoco suelen ser, frecuentemente, las responsables.

#### Urticarias físicas

Son aquellas urticarias que se producen tras la aplicación de distintos estímulos físicos (habitualmente, la reacción se limita a la zona expuesta al estímulo) y suelen desaparecer espontáneamente en menos de 2 horas tras cesar el estímulo. Pueden representar desde el 15% al 30% de las urticarias crónicas<sup>(8)</sup>.

#### Dermografismo

Significa escritura en la piel. Es una reacción habonosa transitoria que aparece tras 5-12 minutos de la aplicación de una leve presión o fuerza sobre la

piel. Es la causa más frecuente de urticaria crónica en niños y suele durar de 2 a 5 años. Se caracteriza por prurito cutáneo precediendo a la lesión, que aumenta tras el rascado, por baño con agua caliente, ejercicio, emociones, zonas de roce y presión (toallas, etiquetas de ropa, etc.) y no se asocia a síntomas sistémicos. En la mastocitosis sistémica y la urticaria pigmentosa, este dermografismo puede ser muy intenso. Podemos realizar el diagnóstico fácilmente mediante la presión y roce de la piel de la espalda con un objeto romo, que inducirá la formación de un habón (Fig. 4).

#### Urticaria por presión

Se desencadena por la aplicación de presión sobre cualquier zona del cuerpo, aparece hasta 6 horas después del estímulo. Es una forma de urticaria poco frecuente, aunque en las formas crónicas puede suponer hasta el 27% de las mismas en población adulta, menos frecuente en niños. En ocasiones, la intensidad del cuadro y el hecho de que las lesiones aparezcan horas después y se mantengan durante días dificulta que el paciente realice la asociación entre la presión y la aparición de la urticaria, obstaculizando su diagnóstico.

#### Urticaria por frío

Se desencadena por contacto con frío: agua, aire, bebidas, alimentos y objetos fríos. Aparecen habones en las zonas expuestas 2-5 minutos después del inicio del estímulo, sabiendo que cuanto más pequeño es el periodo entre éste y la aparición de la lesión, mayor es el riesgo de síntomas sistémicos graves<sup>(8)</sup>. Más de la mitad de los pacientes tienen manifestaciones sistémicas, en niños el 30% y en adolescentes hasta el 50% padecerán anafilaxia<sup>(9)</sup>, principalmente cuando se producen exposiciones de todo el organismo (baños en piscinas o mar). Se diagnostica por el test del cubito de hielo, aunque su negatividad no lo excluye. En ocasiones, estas manifestaciones son secundarias a ciertas anomalías, como el fenómeno de Raynaud, púrpura, vasculitis o enfermedades que cursan con crioglobulinemia; por lo que, el estudio complementario debe ser exhaustivo.



**Figura 4.** Dermografismo. Lesión inducida en la exploración de urticaria física con un objeto romo y aparición en pocos minutos.

#### Urticaria solar

Muy poco frecuente en edad pediátrica y adolescentes, consiste en la aparición de urticaria a los pocos minutos de la exposición a luz solar. Suele respetar las zonas habitualmente expuestas al sol, ya que la exposición repetida induce tolerancia. Si se exponen grandes áreas corporales, se pueden desencadenar síntomas sistémicos. Las lesiones desaparecen a los pocos minutos y nunca sobrepasan las 24 horas. Debe realizarse el diagnóstico diferencial con otras fotodermatosis, especialmente la erupción polimorfa solar, en la que las lesiones aparecen con un mayor tiempo de latencia (hasta 6 horas tras la exposición) y persisten hasta 6 días.

#### Urticaria por vibración y por calor

Desencadenadas por estímulo vibratorio o por calor, son las urticarias físicas más infrecuentes y es excepcional que no estén asociadas a otros tipos de urticaria.

#### Urticaria colinérgica

Es una de las urticarias más frecuentes afectando, predominantemente, a población masculina. Existe controversia sobre si es una urticaria física propiamente dicha o no; aunque, clásicamente, se la ha considerado una urticaria física, el último documento de consenso de la EAACI<sup>(5)</sup> la clasifica fuera de este grupo. El estímulo que la desencadena es el aumento de la temperatura corporal, bien

por ejercicio físico, exposición a un ambiente caluroso o, incluso, el estrés con sudoración. Las lesiones características son pequeñas, de 1 a 3 mm de diámetro, rodeadas de un halo eritematoso, que aparecen a los pocos minutos y desaparecen entre 4 y 30 horas después del cese del estímulo. De manera característica, el enfriamiento del paciente hace que las lesiones remitan rápidamente. Se postula que es debido a una reacción controlada a través de las fibras colinérgicas y puede acompañarse de lagrimeo, salivación, diarrea e hipotensión.

### Mediadas por complemento

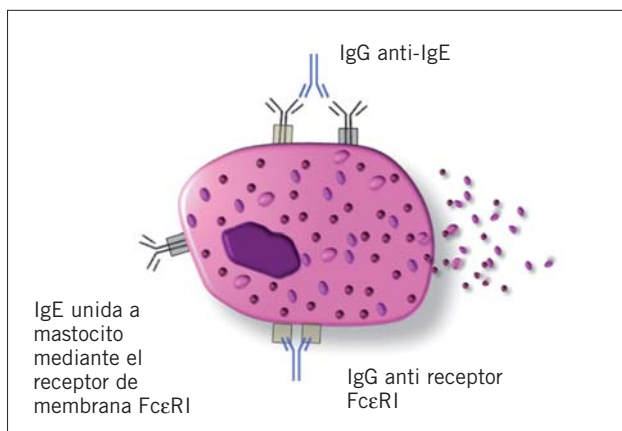
#### Angioedema hereditario (AEH)

Afecta al 1/10.000-1/50.000<sup>(10)</sup> de la población, habitualmente hereditario mediante transmisión autosómica dominante, pero detectándose mutaciones *de novo* entre el 15 y el 25% de los casos. Existen dos tipos, el AEH tipo I y el tipo II, ambos comparten niveles disminuidos de C4 y se diferencian en que, en el tipo I, el C1 inhibidor está también disminuido; mientras que, en el tipo II, los niveles de C1 inhibidor son normales o elevados pero presentando una funcionalidad alterada.

La mitad de los pacientes debutan en la primera década de vida<sup>(11)</sup>. Los episodios de angioedema no suelen asociarse a urticaria, pero pueden ir precedidos de un *rash* cutáneo, denominado eritema marginado, en el lugar donde se va a desencadenar. El angioedema puede afectar a cualquier parte del cuerpo, aunque las zonas afectadas con mayor frecuencia son: cara, labios, lengua, laringe, extremidades y tracto digestivo, produciendo, en este último caso, episodios recidivantes de dolor abdominal de tipo cólico. Hasta un 50% de los pacientes con angioedema hereditario padecerán un episodio de angioedema laríngeo que puede comprometer la vida. La duración de los episodios es de 12 horas a un máximo de 5 días. Los desencadenantes habituales de las crisis son: traumas (intervenciones de todo tipo, especialmente dentales), infecciones, la menstruación, el tratamiento con anticonceptivos orales y los inhibidores de la ECA.

#### Angioedema adquirido (AEA)

Se trata de una entidad muy poco frecuente de la que hay descritos apro-



**Figura 5.** Distintos mecanismos involucrados en la urticaria crónica autoinmune.

ximadamente 140 casos y suele iniciarse a partir de la cuarta década de la vida.

#### Angioedema espontáneo

Se trata de la causa más frecuente de angioedema, definido por la aparición de 3 o más episodios en un periodo de 6 meses sin haberse detectado una causa aparente. Esta entidad se trata conjuntamente con la urticaria espontánea en este capítulo.

#### Angioedema inducido por drogas

Los inhibidores de la ECA son los que la inducen con más frecuencia, pero esta medicación apenas se emplea en población pediátrica.

#### Urticaria vasculitis

Las lesiones se producen por alteración en la permeabilidad y daño de los capilares y vénulas de la dermis, induciendo lesiones que persisten durante más de 24 horas y, al curar, dejan una lesión pigmentada residual. Puede acompañarse de angioedema, pero nunca presenta prurito, lo que nos ayudará a diferenciarlo de la auténtica urticaria. Se puede asociar a fiebre, artralgias y síntomas renales, gastrointestinales, pulmonares, neurológicos y oculares. Existen dos tipos, la hipocomplementémica y la normocomplementémica. La biopsia cutánea de las lesiones es diagnóstica.

#### Urticaria crónica espontánea

En la urticaria crónica, la presencia de las lesiones habonosas es prácticamente diaria por un periodo mínimo de 6 semanas. Se estima que, aproximadamente, la mitad de las urticarias cróni-

cas duran menos de un año, aunque en el 11-15% persisten más de 5 años<sup>(12)</sup>. En ocasiones, son la manifestación de otra enfermedad: sistémica, hepática, autoinmune o parasitosis. En apartados anteriores, hemos comentado las causas identificables de urticaria crónica, pero hasta en un 90%<sup>(13)</sup> de los pacientes no se puede obtener un diagnóstico etiológico.

Se estima que, aproximadamente, el 30-50% de las urticarias crónicas, pueden ser de origen autoinmune. La urticaria autoinmune se define por la presencia de anticuerpos del tipo IgG funcionantes, con capacidad de liberación de histamina, contra el fragmento Fc del receptor de membrana para la IgE (FcεRI) de mastocitos (Fig. 5) y basófilos y, con menor frecuencia, también contra la IgE. Clínicamente, no se diferencia del resto de los tipos de urticaria crónica, aunque parece que en estos pacientes la intensidad del cuadro es mayor<sup>(14)</sup> y suele asociarse a tiroiditis autoinmune.

El profundo impacto sobre la calidad de vida, tanto por la preocupación que supone este proceso como por la franca disminución del rendimiento<sup>(15)</sup>, debe ser tenido en cuenta. Aunque existen cuestionarios de calidad de vida validados para adultos, en niños aún no están disponibles.

### Diagnóstico

La anamnesis es la herramienta más útil para diagnosticar la causa de una urticaria. Las pruebas complementarias se basan siempre en una meticulosa historia clínica.

El diagnóstico clínico es sencillo, pues su lesión, el habón, es característico y fácil de reconocer. La determinación del tipo de urticaria se basa en la duración, distribución y morfología de las lesiones, aunque la urticaria crónica precisa de más exploraciones complementarias. En el algoritmo 1<sup>(5)</sup>, se muestra la aproximación para el diagnóstico del tipo de urticaria que puede padecer el paciente.

La piedra angular del diagnóstico es una *historia clínica* detallada y orientará para solicitar las pruebas complementarias más indicadas. En la tabla I, se propone una batería de preguntas para realizarse de manera sistemática<sup>(5)</sup>, aunque existen otras más extensas<sup>(16)</sup>, para orientar la causa de la urticaria. Es importante determinar la intensidad.

La exploración física es necesaria para ver las características generales de la piel, buscar lesiones de mastocitosis cutánea y otros indicios de patologías sistémicas. Se buscarán posibles focos de infección activa, auscultación cardiopulmonar, exploración ORL y dental. El habón se blanquea con la vitropresión, diferenciándolo así de la púrpura. Cuando no se puedan presenciar las lesiones, las fotografías de las mismas pueden ser de utilidad.

Una vez realizada la exploración y la anamnesis, se seleccionarán las pruebas complementarias según el tipo de urticaria.

En la urticaria aguda y si se sospecha alergia, debe hacerse el estudio específico correspondiente (véanse capítulos específicos). Si existe sospecha de que se trate de una reacción alérgica mediada por IgE, habrá que realizar la determinación de la IgE específica al alérgeno mediante prueba cutánea y/o IgE sérica específica y, en algunos casos, prueba de exposición controlada (provocación oral, test de uso) para confirmar o descartar el diagnóstico etiológico. Si no se sospecha ninguna etiología, no es necesario realizar ningún tipo de estudio complementario; ya que, el carácter de estos cuadros es autolimitado y benigno.

Aquellos casos en los que la duración del episodio sea mayor de 6 semanas, habrá que realizar un estudio más detallado. Es importante determinar la intensidad de los síntomas de la urticaria para realizar una aproximación te-

**Tabla I.** Propuesta de preguntas orientativas en la anamnesis de la urticaria

<b>Finalidad de la pregunta</b>	<b>Pregunta</b>
Diferenciar urticaria de otras patologías	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Frecuencia y duración de los habones</li> <li>– Forma, tamaño, coloración, lesión residual al remitir y distribución de los habones</li> <li>– Asociación a prurito, dolor, molestia, hormigueo</li> </ul>
Orientación para la clasificación etiopatogénica	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Tiempo de duración de la enfermedad</li> <li>– Viajes al extranjero previos</li> <li>– Asociado a angioedema</li> <li>– Otros antecedentes personales médicos</li> <li>– Desencadenamiento de los síntomas por agentes físicos</li> <li>– Relación con posibles desencadenantes de Hipersensibilidad tipo I: alimentos, fármacos, aeroalérgenos, sustancias de contacto, insectos...</li> <li>– Presencia de infecciones/ fiebre</li> <li>– Uso de medicamentos previos al episodio (antiinflamatorios, antibióticos, vacunas...)</li> </ul>
Detección de exacerbadores del cuadro	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Estrés emocional</li> <li>– Intervenciones quirúrgicas y odontológicas</li> <li>– Empleo de antiinflamatorios u otras drogas</li> </ul>
Catalogar la intensidad del cuadro y su enfoque terapéutico	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Calidad de vida e impacto emocional de la enfermedad</li> <li>– Tratamientos previos recibidos y respuesta al mismo</li> </ul>

**Tabla II.** Escala para valorar el grado de actividad de la enfermedad en los pacientes con urticaria crónica. Denominada UAS (*Urticaria Activity Score*), debe medirse la actividad diaria de la enfermedad durante 7 días consecutivos. Los valores de cada evaluación varían de 0 a 6 en los pacientes más afectados<sup>(5)</sup>

<b>Puntuación</b>	<b>Habones</b>	<b>Prurito</b>
0	Ausentes	Ausente
1	Leves (<20 habones/24 h)	Leve (presente pero sin ser molesto)
2	Moderados (20-50 habones/24 h)	Moderado (molesto pero sin llegar a interferir con las actividades de la vida diaria o el sueño)
3	Intensos (>50 habones/24 h, o grandes áreas confluentes de habones)	Intenso (gran prurito, suficientemente molesto como para interferir con las actividades de la vida diaria o el sueño)

rapéutica más acertada. En las tablas II y III describimos las pruebas diagnósticas indicadas según la sospecha clínica.

En las urticarias físicas, el diagnóstico se basa en intentar reproducir la urticaria en condiciones controladas con el estímulo desencadenante, sin ser necesarios otros estudios complementarios, salvo en el caso de la urticaria por frío y la solar, que precisan de determinaciones analíticas específicas.

En los episodios que presentan angioedema aislado crónico, se realizarán determinaciones de C4, C1, actividad de C1 inhibidor (o C1 inhibidor funcional) y C1q. Los valores bajos de C4 y

C1 inhibidor funcional se observan en el AEH (el tipo I tendrá, además, C1 bajo y C1q normal, mientras que el tipo II tendrá C1 y C1q normales) y en el AEA (que presenta como rasgo diferenciador C1 normal con C1 q bajo). En caso de presentar niveles de C4 y C1 inhibidor funcional normales, puede tratarse de un angioedema por drogas, IECAs principalmente, o bien de un angioedema idiopático, que es la causa más frecuente<sup>(11)</sup>.

En el caso de que las lesiones persistan durante más de 24 horas, sean dolorosas e induradas y se acompañen de malestar generalizado, fiebre o artral-

**Tabla III.** Pruebas diagnósticas recomendadas y pruebas diagnósticas complementarias según los distintos subtipos de urticaria

<b>Tipo</b>	<b>Subtipo</b>	<b>Pruebas diagnósticas recomendadas</b>	<b>Pruebas diagnósticas complementarias</b>
<b>Físicas</b>	Dermografismo	Roce piel con presión leve con objeto romo	NP*
	Presión	Presión de 200 a 1.500 g/cm <sup>2</sup> durante 15 minutos	NP*
	Frío	Test cubito de hielo, 8 minutos en antebrazo. En formas sistémicas, paciente en cámara refrigeradora a 4°C	Hemograma, VSG, perfil hepático, ANA, crioglobulinas, crioaglutininas, complemento, factor reumatoide y serología sífilis y mononucleosis
	Solar	Lámparas con UV de distintas longitudes y luz visible	Hemograma, perfil hepático, ANA, <i>screening</i> porfirias y biopsia cutánea
	Otras (vibratoria y calor)	Someter a vibración mediante agitador tipo vórtex, y vaso con agua 45-55°C en antebrazo, respectivamente	NP*
<b>Mediada por complemento</b>	Urticaria vasculitis	Sistemático de sangre, VSG y bioquímica (incluyendo perfil hepático), estudio de complemento (incluido C1q y C1 inhibidor funcionante)	Rx tórax, aclaramiento creatinina de 24 horas, proteinograma, serología virus B y C. ANA, ANCA, ENA, crioglobulinas y biopsia piel
	Angioedema hereditario/adquirido		NP*
<b>Espontáneas</b>	Aguda	NP*	Determinación de IgE específica**
	Crónica	Sistemático de sangre, VSG, PCR y bioquímica	Detección de <i>H. pylori</i> , serología virus C, B. Triptasa basal. IgE anisakis. Sistemático de orina. Función y autoanticuerpos tiroideos. Rx tórax, dental, senos paranasales. Determinación de parásitos en heces, test de suero autólogo, proteinograma
<b>Otras</b>	Colinérgica	Provocación con ejercicio físico o baño caliente	NP*
	Aquagénica	Compresa mojada en agua a temperatura corporal	NP*

\*NP: no precisa; \*\*En aquellos casos en los que se sospeche etiología alérgica.

gias, está indicado realizar SS, BQ, serología reumática, ANA, ANCA y biopsia de las lesiones para descartar una vasculitis u otros síndromes autoinmunes.

Si no se tiene ninguna sospecha clínica tras la valoración inicial, ante una urticaria de más de 6 semanas, se solicitará: SS, BQ con enzimas hepáticas, VSG y proteína C reactiva. Si existiese eosinofilia, el paciente hubiese realizado viajes al extranjero, presentase baja higiene, fuese un niño de poca edad o tuviese contacto con animales, se realizará: serología para los virus de la hepatitis A, B y C, determinación de IgE específica frente a *Anisakis simplex*, *Ascaris*, oxiuros y Equinococos, serología de virus de Epstein-Barr, *Toxocara* y parásitos en heces por triplicado para descartar enfermedades infecciosas o parasitaciones. Aunque no siempre el tratamiento erradicador resuelve el cua-

dro, este debe indicarse. Valores de VSG elevados orientarán hacia una enfermedad sistémica asociada.

Para descartar una posible urticaria crónica autoinmune, se realizará un test de suero autólogo: prueba cutánea intradérmica con suero obtenido durante uno de los brotes. Esta prueba sirve como rastreo, debido a su alto valor predictivo negativo, pudiendo descartar urticaria autoinmune en caso de ser negativo. En caso de ser positivo, se podría realizar una prueba de activación de basófilos, al ser una técnica más sensible para confirmar el diagnóstico, y un perfil tiroideo por su asociación a patología de este órgano. Los anticuerpos tiroideos (tanto antitiroglobulina como antiperoxidasa) son marcadores de posible urticaria crónica autoinmune, encontrándose aproximadamente en el 25%

de los adultos, pero tan sólo en el 4% de los niños<sup>(9)</sup>. También, se ha asociado con enfermedad celíaca, detectándose que estos niños mejoraron al instaurar una dieta libre de gluten<sup>(11)</sup>.

Si, tras el estudio propuesto no ha podido ser clasificado satisfactoriamente el cuadro clínico, se podrían realizar pruebas de segunda línea escasamente contrastadas: sistemático y bioquímica de orina, proteinograma, determinación de triptasa sérica basal (útil sólo en el caso de sospecha de mastocitosis), estudio radiológico dental, de tórax y senos paranasales, perfil tiroideo con autoanticuerpos y detección de *H. pylori*. A pesar del estudio propuesto, es probable que el resultado de las pruebas realizadas sea normal, en cuyo caso el paciente presentará un cuadro de urticaria crónica espontánea, entidad más frecuente de todas las presentadas.



## Diagnóstico diferencial

Debe realizarse con otras lesiones cutáneas que, morfológicamente, pueden ser similares a la urticaria.

La **vasculitis urticarial** es una alteración autoinmune en la que las lesiones habonosas duran más de 24 horas, son purpúricas y dolorosas y cuando se resuelve, deja lesiones hiperpigmentadas. La distribución es generalizada y puede afectar también a palmas y plantas. Pueden cursar con fiebre, artralgias y síntomas renales, gastrointestinales, pulmonares, neurológicos, oculares... Se pueden encontrar títulos bajos de factor reumatoide, crioglobulinas, inmunocomplejos circulantes, ANA y anti-DNA nativo e hipergammaglobulinemia. La biopsia cutánea con inmunofluorescencia confirma el diagnóstico.

La **urticaria papular** que puede producirse por hipersensibilidad a picadura de insectos suele localizarse en la parte baja de las extremidades inferiores, con tendencia a la afectación simétrica y suele durar más que la urticaria.

El **eritema multiforme** son típicas lesiones en diana y más duraderas que la urticaria.

La **urticaria pigmentosa o mastocitosis cutánea**, cuando no está urticariada se muestra como pápula hiperpigmentada, el signo de Darier es positivo y la biopsia muestra aumento de mastocitos.

En la **dermatitis herpetiforme** las lesiones son simétricas y la biopsia con inmunofluorescencia directa muestra depósitos de IgA.

## Tratamiento

**El tratamiento debe basarse en evitar el agente desencadenante cuando éste se ha detectado y, si no es posible, paliar los síntomas empleando como fármaco de elección un antihistamínico de segunda generación. En los casos de urticaria aguda grave y/o anafilaxia, el empleo de adrenalina intramuscular precoz es imprescindible.**

El objetivo principal en el tratamiento es evitar el agente etiológico. En aquellas urticarias agudas en las que se haya detectado un mecanismo de hipersensibilidad tipo I (mediado por IgE) frente a cualquier agente (alimentos, fármacos, látex...), habrá que evitarlo

para prevenir futuras reagudizaciones. Para los pacientes alérgicos al látex, se debe disponer de un entorno o quirófano libre de látex, si requieren una intervención quirúrgica o un procedimiento exploratorio. En el caso de urticaria por frío, el paciente debe evitar exposición al mismo y no practicar deportes de invierno, realizar actividades acuáticas o ingerir alimentos o bebidas frías. En la urticaria por presión, se debe utilizar ropa, cinturones y calzado amplio. En la urticaria colinérgica, debe evitar ejercicio físico intenso y exposición a baños o ambientes demasiado calientes. En las urticarias solares, la identificación de la longitud de onda causante del cuadro facilitará la aplicación de medidas preventivas, como el uso de filtros solares. En caso de detectar algún tipo de infección, el tratamiento de la misma puede resolver el proceso. En los casos de urticaria crónica espontánea se plantea la posibilidad de instaurar dietas libres de pseudoalérgenos durante un mínimo de 6 semanas para valorar su eficacia, pero actualmente esta medida aún no tiene el suficiente soporte científico como para ser recomendada fuera de estudios clínicos<sup>(17)</sup>.

Cuando el tratamiento de evitación del posible desencadenante no sea suficiente, deberemos recurrir a terapia farmacológica, difiriendo el enfoque del tratamiento de un episodio agudo al de uno crónico. En los algoritmos IIa y IIb (algoritmos 2a y 2b) se muestran los pasos de tratamiento según las características principales del episodio.

El tratamiento de la urticaria aguda está dictado por la velocidad de instauración, la extensión y número de órganos afectados. Para el tratamiento de una urticaria aguda de varias horas de instauración y con afectación de pequeñas regiones de la piel, será suficiente con la administración por vía oral de un antihistamínico de segunda generación. En los episodios en los que la extensión cutánea es mayor con compromiso de otros órganos, se valorará el empleo puntual de medicación parenteral, administrando antihistamínicos y corticoides (0,5-1 mg/kg de metil-prednisolona o equivalente en dosis única). En caso de anafilaxia (afectación de 2 o más órganos con compromiso respiratorio y/o disminución de tensión arterial),

el empleo precoz de la adrenalina intramuscular es el tratamiento de elección. La dosis indicada en niños es de 0,01 mg por kilogramo de peso, no sobrepasando los 0,5 mg por dosis, pudiendo repetir esta dosis cada 5-15 minutos si fuese necesario<sup>(18,19)</sup>. Tras el tratamiento inmediato, el paciente deberá realizar un ciclo corto de antihistamínicos en domicilio durante 3 días para prevenir las reagudizaciones tardías. Si el paciente ha sufrido cuadros intensos de urticaria y/o angioedema con afectación de otros órganos y compromiso respiratorio en el pasado, se recomienda que lleve consigo adrenalina autoinyectable (Altellus® 0,15 o 0,3 mg y Jext® 150 o 300 µg), corticoides y antihistamínicos. Los padres deberán valorar el comprar una chapa metálica al paciente para identificarle como alérgico.

En el tratamiento de los episodios de urticaria crónica los antihistamínicos (Tabla IV) son el fármaco que mayor evidencia científica tienen para justificar su empleo. A pesar del uso extendido de antihistamínicos de primera generación para el receptor H1 de histamina, las actuales guías de tratamiento de urticaria crónica desaconsejan su uso<sup>(1,20)</sup> por su alta tasa de efectos anticolinérgicos, interacción con otros fármacos y alteración de la estructura del sueño (fase REM). Los ensayos de antihistamínicos en urticaria en población pediátrica son muy escasos. Existen estudios con cetirizina, levocetirizina y fexofenadina a partir de los 6 meses de vida. Cuando los antihistamínicos a dosis habituales no funcionan, y extrapolando las recomendaciones en las guías de urticaria de adultos, deberemos administrar dosis cuádruples por un mínimo de 3 semanas para valorar la disminución de los síntomas.

En caso de escasa respuesta, podemos valorar cambiar el tipo de antihistamínico. En cualquier momento y si se produjese una reagudización de la urticaria, debemos valorar un ciclo corto de 3-5 días de corticoide oral. El omalizumab es un anticuerpo monoclonal contra la IgE que está aprobado para su uso en asma alérgica grave. En unidades especializadas, se está empleando como uso compasivo e investigación con buenos resultados también en la urticaria crónica, y es posible que en el futuro

Tabla IV. Antihistamínicos disponibles en el mercado y dosis

Grupo	Principio activo	Nombre comercial	Dosis
<b>Antihistamínico tipo 1 de primera generación</b>	Dexclorfeniramina	Polaramine	0,15-0,2 mg/kg/día (en 3-4 dosis). Máx: 20 mg/día
	Difenhidramina	Benadryl, Soñodor	>1 año: 5 mg/kg/día, Máx: 150 mg/día
	Hidroxicina	Atarax	2 mg/kg/día (en 3-4 dosis). Máx: 100 mg
	Ciproheptadina	Periactin, Viternum	0,25 mg/kg/día (en 3 dosis); 2-6 años: Máx: 12 mg/día; 7-14 años: Máx: 16 mg/día
	Ketotifeno	Zasten	6 meses-3 años: 0,05 mg/kg/12 h >3 años: 1 mg/12 horas
	Mequitazina	Mircol	>1 año: 0,25 mg/kg/día, Máx: 5 mg/12 horas
<b>Antihistamínico tipo 1 de segunda generación</b>	Cetirizina	Ratioalg, Alerid, Zyrtec, Alerlisin, Alercina, Coulergin, Reactine, Virlix	1-6 años <20 kg: 2,5 mg/24 horas 6-12 años: 2,5-5 mg/12 horas
	Levocetirizina	Xazal, Muntel	2-6 años: 1,25 mg/12 horas 6-12 años: 2,5 mg/24 horas >12 años: 5 mg/24 horas
	Ebastina	Ebastel, Alastina, Bactil	2-5 años: 2,5 mg/24 horas 6-11 años: 5 mg/24 horas >12 años: 10 mg/24 horas
	Loratadina	Clarityne, Civeran, Optimin, Velodan	>3 años: <30 kg: 5 mg/24 horas >30 kg: 10 mg/24 horas
	Desloratadina	Aerius, Azomir	1-5 años: 1,25 mg/24 horas 6-11 años: 2,5 mg/24 horas >12 años: 5 mg/24 horas
	Mizolastina	Mizolen, Zolistan	>12 años: 10 mg/24 horas
	Fexofenadina	Telfast	6-11 años: 60 mg/24 (2 tomas) >12 años: 120 mg/24 horas
	Rupatadina	Rupafin, Rinialer, Alergoliber	>12 años: 10 mg/24 horas
	Bilastina	Obalix, Bilasten, Ibis	>12 años: 20 mg/día
	<b>Antihistamínico tipo 2</b>	Cimetidina	Tagamet, Fremet Ali verg
Ranitidina		Alquen, Arcid, Ardoral, Coralen, Denulcer, Leiracid, Quantor, Ran H2, Ranidin, Ranix, Ranuber, Tanidina, Terposen, Toriol, Underacid, Zantac	2-4 mg/kg/día en 2 tomas
<b>Antidepresivo tricíclico</b>	Doxepina	Sinequan	>12 años: 25-50 mg en dosis única

se apruebe para esta patología dentro de guía<sup>(6)</sup>. El empleo de otras terapias, como la doxepina, la ciclosporina, las dosis bajas de corticoide mantenidas, plasmaféresis, dapsona, fototerapia, antihistamínicos H<sub>2</sub> y otros, deberán valorarse individualizadamente por no existir evidencia sólida respecto a su eficacia.

En el tratamiento<sup>(21)</sup> del *Angioedema hereditario por déficit de C1 inhibidor*, los corticoides, antihistamínicos y la adrenalina son escasamente eficaces. Su tratamiento consiste en el control de los episodios agudos, la profilaxis preoperatoria y la prevención a largo plazo. El diagnóstico, seguimiento y tratamiento

de los pacientes con esta patología debe realizarse desde atención especializada.

El tratamiento de elección del ataque agudo debe ser lo más precoz posible con la administración intravenosa de 20 U/kg del concentrado de C1 inhibidor purificado (Berinert P<sup>®</sup>). Existe otro C1 inhibidor (Cinryze<sup>®</sup>), que puede ser utilizado ambulatoriamente por el propio paciente. En las ocasiones en que no está disponible, es sustituido por plasma fresco, aunque su uso es controvertido; ya que, además, de C1 inhibidor, contiene precipitantes del angioedema que podrían incluso exacerbar la clínica. Otras posibilidades terapéuticas disponibles

son: inhibidores de calicreína (Ecallantine<sup>®</sup>) y antagonistas de bradicinina (Icatibant<sup>®</sup>), el primero vía subcutánea y el segundo vía oral, este último especialmente útil para tratar los ataques agudos en domicilio. Estos pacientes requieren vigilancia intensiva y tratamiento sintomático para el dolor abdominal, reposición de líquidos intravenosos y traqueotomía o intubación con tubo fino en casos de edema glótico amenazante.

La profilaxis preoperatoria o a corto plazo se realiza administrando C1 inhibidor purificado una hora antes de la intervención, pudiendo ser útil también el plasma fresco. Para la prevención de

episodios a largo plazo en pacientes con crisis recurrentes se pueden emplear antirógenos atenuados (Danazol), que actúan estimulando la síntesis hepática de C4 y C1. Su alta tasa de efectos secundarios y contraindicaciones obliga a que sean manejados por médicos expertos y su empleo en dosis mayores de 200 mg se desaconseja.

Los fármacos antifibrinolíticos, antes empleados, actualmente están en desuso por su escaso efecto y alta tasa de efectos adversos.

### ¿Qué tiene que hacer el pediatra de primaria ante una urticaria?

- **Reconocer la urticaria y su gravedad:**
  - Síntomas: urticaria, angioedema de lengua o labios...
  - Síntomas que pueden acompañar a la urticaria y orientar sobre la gravedad del proceso: dificultad respiratoria, cambios del tono de voz, dificultad para tragar, hipotensión, shock.
  - Establecer la relación causa-efecto con el agente responsable.
- **Actuar ante una urticaria:**
  - Administrar un antihistamínico/corticoide según la gravedad y evolución de la urticaria.
  - Administrar adrenalina si está indicada (si la urticaria es aguda y se acompaña de dificultad respiratoria, mareo, afectación del estado general).
- **Cómo prevenir nuevas reacciones alérgicas:**
  - Recomendar al paciente que acuda al alergólogo.
  - Recomendarle la evitación de la causa desencadenante, si se ha reconocido: dieta de exclusión, evitación del medicamento, evitación del frío, calor, presión, etc.
  - Dar al paciente por escrito normas de actuación por si presenta otro episodio de urticaria. Es imprescindible la prescripción de autoinyectores de adrenalina en los casos de alergia.

### Bibliografía

Los asteriscos reflejan el interés del artículo a juicio del autor.

- 1.\*\* Church MK, Weller K, Stock P, Maurer M. Chronic spontaneous urticaria in children: Itching for insight. *Pediatr Allergy Immunol.* 2011; 22: 1-8.

- 2.\*\* Sánchez-Borges M, Asero R, Ansotegui IJ, Baiardini I, Bernstein JA, Canonica GW, et al. Diagnosis and treatment of urticaria and angioedema: a worldwide perspective. *World Allergy Organ J.* 2012; 5(11): 125-47.
- 3.\*\* Marrouche N, Grattan C. Childhood urticaria. *Curr Opin Clin Immunol.* 2012; 12(5): 485-90.
4. Wedi B, Raap U, Kapp A. Chronic urticaria and infections. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2004; 4(5): 387-96.
- 5.\*\*\* Zuberbier T, Asero R, Bindslev-Jensen C, et al. EAACI/GA2LEN/EDF/WAO guideline: definition, classification and diagnosis of urticaria. *Allergy.* 2009; 64: 1417-26.
6. Magerl M, Pisarevskaja D, Scheufele R, Zuberbier T, Maurer M. Effects of a pseudoallergen-free diet on chronic spontaneous urticaria: a prospective trial. *Allergy.* 2010; 65: 78-83.
7. Kozel MM, Bossuyt PM, Mekkes JR, Bos JD. Laboratory tests and identified diagnoses in patients with physical and chronic urticaria and angioedema: A systematic review. *J Am Acad Dermatol.* 2003; 48(3): 409-16.
8. Ferrer M, Luquin E, Gaig P. Urticaria. En: Peláez Hernández A, Dávila González IJ, eds. *Tratado de Alergología.* Madrid: Ergon; 2007. p. 1031-47.
9. Bailey E, Shaker M. An update on childhood urticaria and angioedema. *Curr Opin Pediatr.* 2008; 20: 425-30.
10. Banerji A, Sheffer AL. The spectrum of chronic angioedema. *Allergy Asthma Proc.* 2009; 30(1): 11-6.
11. Caballero Molina T, Prior Gómez N, Bulnes Rodríguez ME, López Serrano MC. Angioedema. En: Peláez Hernández A, Dávila González IJ, eds. *Tratado de Alergología.* Madrid: Ergon; 2007. p. 1049-72.
12. Maurer M, Weller K, Bindslev-Jensen C, et al. Unmet clinical needs in chronic spontaneous urticaria. A GA2LEN task force report. *Allergy.* 2011; 66: 317-30.
13. Najib U, Sheikh J. The spectrum of chronic urticaria. *Allergy Asthma Proc.* 2009; 30(1): 1-10.
14. Ozdemir O. Idiopathic (autoimmune) chronic urticaria. *Allergy Asthma Proc.* 2006; 27(5): 431-4.
15. DeLong LK, Culler SD, Saini SS, Beck LA, Chen SC. Annual direct and indirect health care costs of chronic idiopathic urticaria: a cost analysis of 50 nonimmunosuppressed patients. *Arch Dermatol.* 2008; 144: 35-9.
16. Kozel MMA, Chloé Ansari Moein M, Mekkes JR, Meinardi MMFM, Bossuyt PMM, Bos JD. Evaluation of a clinical guideline for the diagnosis of physical and chronic urticaria and angioedema. *Acta Derm Venereol.* 2002; 82: 270-4.
17. Magerl M, Staubach P, Altrichter S, et al. Effective treatment of therapy-resistant chronic spontaneous urticaria with o-

lizumab. *J Allergy Clin Immunol.* 2010; 126: 665-6.

18. Lieberman P, Nicklas RA, Oppenheimer J, Kemp SF, Lang DM, Bernstein DI, et al. The diagnosis and management of anaphylaxis practice parameter: 2010 update. *J Allergy Clin Immunol.* 2010; 126(3): 477-80.
19. Sampson HA, Muñoz-Furlong A, Campbell RL, Adkinson NF Jr, Bock SA, Branum A, et al. Second symposium on the definition and management of anaphylaxis: summary report--second National Institute of Allergy and Infectious Disease/Food Allergy and Anaphylaxis Network symposium. *Ann Emerg Med.* 2006; 47(4): 373-80.
- 20.\*\*\* Zuberbier T, Asero R, Bindslev-Jensen C et al. EAACI/GA(2)LEN/EDF/WAO guideline: management of urticaria. *Allergy.* 2009; 64(10): 1427-43.
- 21.\*\* Xu YY, Buyantseva LV, Agarwal NS, Olivieri K, Zhi YX, Craig TJ. Update on treatment of hereditary angioedema. *Clin Exp Allergy.* 2013; 43(4): 395-405.

### Bibliografía recomendada

- Church MK, Weller K, Stock P, Maurer M. Chronic spontaneous urticaria in children: Itching for insight. *Pediatr Allergy Immunol.* 2011; 22: 1-8.

Interesante y totalmente enfocado a población pediátrica.

- Sánchez-Borges M, Asero R, Ansotegui IJ, Baiardini I, Bernstein JA, Canonica GW, et al. Diagnosis and treatment of urticaria and angioedema: a worldwide perspective. *World Allergy Organ J.* 2012; 5(11): 125-47.

Actual revisión y posicionamiento de la asociación mundial de alergia con un apartado específico para población pediátrica.

- Marrouche N, Grattan C. Childhood urticaria. *Curr Opin Clin Immunol.* 2012; 12(5): 485-90.

Comprehensiva revisión esquemática de la situación actual y evidencia sobre la urticaria crónica en población pediátrica.

- Zuberbier T, Asero R, Bindslev-Jensen C, et al. EAACI/GA2LEN/EDF/WAO guideline: definition, classification and diagnosis of urticaria. *Allergy.* 2009; 64: 1417-26.

Obligada lectura, supone el consenso actual europeo sobre urticaria en población general.

- Zuberbier T, Asero R, Bindslev-Jensen C et al. EAACI/GA(2)LEN/EDF/WAO guideline: management of urticaria. *Allergy.* 2009; 64(10): 1427-43.

Obligada lectura, completa los resultados del consenso alcanzado en 2009, completando el artículo previo.

- Xu YY, Buyantseva LV, Agarwal NS, Olivieri K, Zhi YX, Craig TJ. Update on treatment of hereditary angioedema. *Clin Exp Allergy.* 2013; 43(4): 395-405.

Completa revisión y actualización sobre el tratamiento del angioedema hereditario.

## Caso clínico

### Anamnesis

Niño de 4 años que acude por presentar desde hace 3 meses, prácticamente a diario, prurito espontáneo cutáneo que frecuentemente se asocia a la aparición de habones pequeños que pueden confluir hasta conformar grandes máculas habonosas. Estas lesiones son blanquecinas y rodeadas de eritema cutáneo, de carácter migratorio, con una duración menor de 24 horas y que, tras desaparecer, no dejan lesión residual. El cuadro no se ha acompañado de otra sintomatología salvo angioedema labial leve en dos ocasiones, que remitió espontáneamente. No cursa con fiebre, ni inflamación articular. No tienen animales en domicilio.

Los padres niegan que empeore con estímulos físicos como la presión, el frío o la exposición solar. Comentan que parece empeorar con las duchas de agua caliente, determinados tejidos, como la lana, y el estrés emocional del niño. Niegan la toma de antiinflamatorios. No han notado asociación con ningún alimento, ya que la aparición de los habones parece independiente de su ingesta. Refieren cierto empeoramiento nocturno de las lesiones y duerme peor. Toma pescado un par de veces a la semana, pero suele ser ultracongelado. Hasta el momento de la consulta, el único tratamiento que ha recibido es crema hidratante y empleo de dexclorfeniramina ocasionalmente, cuando las lesiones son más intensas, pero tienden a minimizar su uso porque produce somnolencia al paciente.

### Antecedentes personales

Adopción internacional desde China, en España desde hace 6 meses. Actualmente su estado de inmunización se ha puesto al día. Dermatitis atópica.

### Exploración

Lesiones eccematosas subagudas en fase de resolución en flexuras de brazos y piernas. Se objetivan lesiones de rascado en flexuras, abdomen y glúteos. En el momento de la exploración, presenta algunos habones que blanquean a la vitropresión en las muñecas y en el dorso de los pies. No se aprecian lesiones pigmentadas en la piel. La auscultación

cardiopulmonar es normal; por lo demás, el niño presenta buen aspecto.

### Pruebas complementarias

Dermografismo negativo.

El paciente aporta a la consulta una analítica con un sistemático de sangre, una VSG, PCR y bioquímica, incluyendo perfil hepático. Como dato significativo, se aprecia una eosinofilia de 1.050 eosinófilos/mm<sup>3</sup> (13,8%). No se observan alteraciones en serie roja o plaquetaria, bioquímica normal.

Se realiza de manera adicional en la consulta un estudio de complemento, serología de virus C y B, un sistemático de orina, una Rx de tórax y una determinación de parásitos en heces en tres muestras de tres días distintos con intervalos de dos días. El único resultado significativo de estas pruebas es la detección de quistes de *Giardia lamblia* en las tres muestras de heces.

### Diagnóstico

- Urticaria crónica.
- Parasitación por *Giardia lamblia*.

### Tratamiento

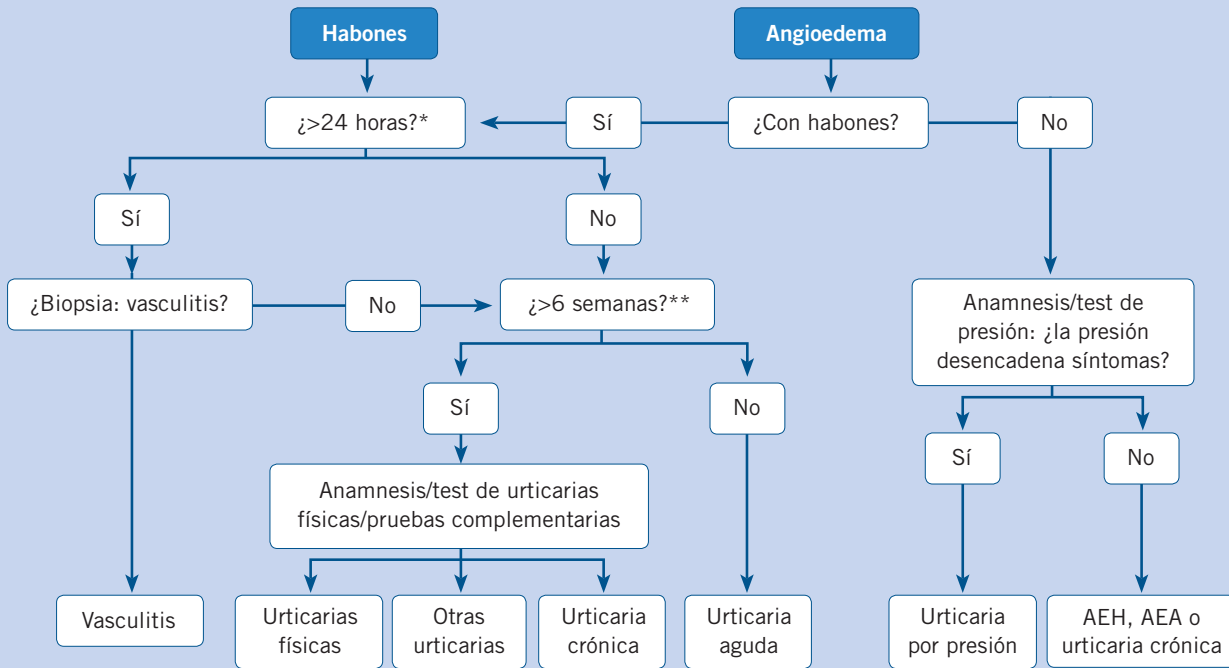
Metronidazol a 15 mg/kg/día repartidos en 3 dosis durante 5 días.

Levocetirizina solución 5 mg/ml: 5 gotas cada 12 horas (1,25 mg/12 horas) a diario de manera mantenida.

### Evolución

Se realizó un control de determinación de parásitos heces a las 2 semanas de haber finalizado el tratamiento y no se detectaron parásitos. El paciente mantuvo buen control de la sintomatología, aunque ésta no llegó a desaparecer por completo en el mes siguiente a la erradicación de los parásitos. Se indicó mantener el tratamiento con levocetirizina un total de 3 meses. Cuando se revisó al paciente y dada la buena evolución del cuadro, se retiraron los antihistamínicos y el cuadro no reapareció.

**Algoritmo diagnóstico 1. Diagrama de diagnóstico a partir de la lesión básica de la urticaria<sup>(5)</sup>**



AEH: angioedema hereditario; AEA: angioedema adquirido. \*Duración de los habones. \*\*Duración de los síntomas.

**Algoritmo terapéutico 2a. Urticaria aguda**

Iniciar por antihistamínicos y añadir corticoides si fuese necesario. La adrenalina y/o medidas de soporte pueden emplearse en cualquier momento que sea necesario

<b>CORTICOIDES</b> En caso de mayor intensidad del cuadro y/o presencia de angioedema	<b>ADRENALINA</b> En caso de afectación de 2 o más órganos. Debe emplearse precozmente	<b>BRONCODILADORES, EXPANSORES DE PLASMA, SOPORTE VITAL</b> Si síntomas bronquiales o shock
<b>ANTIISTAMÍNICOS</b> Según la gravedad del episodio aplicar oral o i.v./i.m.		
<b>URTICARIA AGUDA</b>		

**Algoritmo terapéutico 2b. Urticaria crónica**

<b>TRATAMIENTOS COADYUVANTES</b> Corticoides orales dosis bajas mantenidos, ciclosporina, doxepina, anti H2, omalizumab, sulfasalazina, metotrexato, plasmaféresis	<b>CORTICOIDE</b> En cualquier momento, en pauta corta de 3 a 5 días si intensa reagudización
<b>ANTIISTAMÍNICOS DE 2ª GENERACIÓN</b> Dosis hasta 4 veces las habituales. Subir escalonadamente y mantener un mínimo de 3 semanas para valorar respuesta. Valorar cambio de molécula de antihistamínico si mala respuesta	
<b>ANTIISTAMÍNICOS DE 2ª GENERACIÓN</b> Dosis habituales. Mantener un mínimo de 2 semanas para valorar respuesta	
<b>URTICARIA CRÓNICA</b>	

# Alergia a la picadura de insectos

C. Ortega Casanueva

Pediatra y Alergóloga. Unidad de Neumología y Alergia Infantil.  
Hospital Quirón San José. Madrid



## Resumen

Las picaduras por insectos son muy comunes en la infancia, ya que, habitualmente, los niños juegan al aire libre. Entre las picaduras de insectos, las picaduras de los himenópteros (avispa, abejas, hormigas) son las más frecuentes e importantes y pueden causar reacciones alérgicas graves.

La alergia a picadura de insectos es un problema relativamente frecuente pero poco estudiado en pediatría. Dedicaremos este artículo a conocer cuáles son los insectos más frecuentes (avispa, abejas, hormigas, mosquitos, tábanos, pulgas, orugas y arañas), las reacciones que producen sus picaduras, la importancia clínica y gravedad de las mismas, así como su tratamiento preventivo.

## Abstract

*Insect bites in children are not rare since it is very common for children to play outdoors. Allergic reactions to hymenoptera stings (wasps, bees, ants) are the most common and important since they can lead to severe allergic reactions.*

*Allergy to insect stings among children is a relatively unknown topic. This article focuses on the most common insects (wasps, bees, ants, mosquitoes, flies, fleas, caterpillars and spiders), the reactions that their bites produce, the importance and seriousness of the clinical findings and their preventive treatment.*

**Palabras clave:** Picadura; Insecto; Himenóptero; Veneno; Alergia.

**Key words:** Sting; Insect; Hymenoptera; Poison; Allergy.

*Pediatr Integral 2013; XVII(9): 628-636*

## Introducción

Las picaduras de insecto son frecuentes en pediatría, y el estudio de las alergias que pueden provocar es importante y poco conocido.

En la población infantil, especialmente en la época estival, son frecuentes las picaduras de insectos. Éstas pueden llegar a producir reacciones alérgicas, algunas graves, creando gran alarma entre los padres, y constituyen un motivo frecuente de consulta al pediatra de Atención Primaria.

La alergia a picadura de insectos es un tema tan antiguo como poco conocido y estudiado. Si nos remontamos al año 2621 a. C, en Egipto, ya se hacía referencia a este tema en los jeroglíficos de la tumba del faraón Menes, que murió por la picadura de una avispa. Y es que, ¿a quién no le ha picado nunca una avispa, una abeja o un mosquito?

La reacción por picadura de himenóptero (avispa, abejas, hormigas) puede variar desde una reacción local (afectación de una extremidad) hasta un cuadro de anafilaxia que puede producir la muerte.

En nuestro país se ha profundizado de una forma más intensa en la parte de alergia a veneno de himenópteros por las reacciones que producen y, por ello, en este artículo le dedicaremos una mención especial.

Las picaduras por dípteros (mosquitos, moscas y tábanos) son también un motivo frecuente de consulta entre los pacientes pediátricos. La reacción que producen es más leve que las producidas por picadura de himenópteros y no suelen corresponderse con una reacción alérgica mediada por inmunoglobulina E (IgE) específica.

En otros países, como en el Sur de Estado Unidos, Australia, Filipinas o China, cobran relevancia las reacciones por picadura de **formicios (hormigas)**. La hormiga roja de fuego, *Solenopsis invicta*, procedente de Sudamérica es la que produce mayor número de reacciones alérgicas.

### ¿Qué insectos pueden producir una reacción alérgica?

**Todos los insectos que pican pueden provocar reacciones alérgicas.**

Los insectos hematófagos muerden (aunque a veces lo expresemos como picadura) para alimentarse con la sangre de otros animales. Estas mordeduras no son venenosas y, aunque producen irritación local, con poca frecuencia desencadenan reacciones alérgicas a la saliva y a las sustancias anticoagulantes que inyectan.

Los insectos venenosos, como mecanismo de defensa, inyectan sustancias tóxicas. Estas picaduras venenosas, además de mucho dolor, pueden producir reacciones graves mediadas por mecanismo alérgico.

**Los insectos que más frecuentemente pican a los niños son los mosquitos y los más peligrosos, por las reacciones de hipersensibilidad que pueden producir, los himenópteros (avispa, abejas y hormigas). Otros insectos, como tábanos, pulgas, orugas (procesionaria del pino) y arañas, también pueden producir reacciones de hipersensibilidad<sup>(1)</sup>.**

**A continuación, se tratarán los insectos que más comúnmente pican a los niños, dejando a un lado los himenópteros, los cuales serán tratados con más profundidad en los siguientes capítulos.**

Los insectos producen en la zona de la picadura una reacción local y sus manifestaciones clínicas (eritema, prurito, edema) suelen ser similares, por lo que es difícil filiar el insecto concreto que la ha producido.

Las **pulgas** (sifonápteros), parásitos hematófagos, pueden causar reacciones alérgicas cutáneas (urticaria, lesiones papuloeritematosas distribuidas a lo largo del trayecto de un vaso sanguíneo, etc.). La especie que más frecuentemente afecta al hombre es *Pulex irritans*.

El **tábano** es también un insecto hematófago y su picadura produce

una reacción consistente en un nódulo cutáneo muy doloroso en la zona de inoculación. También, puede producir reacciones mediadas por IgE como urticaria o, incluso, llegar a desencadenar una reacción alérgica sistémica generalizada (anafilaxia).

El **mosquito** (Fig. 1) suele producir una reacción local consistente en una pápula en el lugar de la picadura. Aparece a las 2 horas de la inoculación aproximadamente y persiste uno o dos días. Cada picadura de mosquito puede llegar a convertirse en una pápula que pica a veces de forma desesperante. Se debe evitar el rascado porque sólo exacerbará el cuadro, pudiendo erosionar la piel y provocar una infección. Esta reacción se atribuye a una hipersensibilidad a la saliva del mosquito, aunque realmente el mecanismo es incierto. La prevalencia de la alergia a la saliva de mosquito es desconocida, pero se ha descrito que alrededor del 3% de la población reacciona de forma exagerada frente a su picadura y, aunque se han descrito reacciones anafilácticas por saliva de mosquito, es excepcional que esto ocurra.

Tras sucesivos picotazos, los lugares de antiguas picaduras pueden reactivarse en forma de ronchas que pican mucho. Es algo muy común en niños y se denomina prurigo agudo o urticaria papulosa.

Con el tiempo se produce un fenómeno de tolerancia. La especie más común en nuestro medio es *Culex pipiens*<sup>(1,2)</sup>, pero el mosquito más peligroso es, sin duda, *Aedes albopictus*, conocido como “mosquito tigre”. El mosquito tigre, con longitud entre 5 y 10 mm, se caracteriza por su coloración negra con ornamentación blanca en tórax y abdomen, patas a bandas blancas y negras y una característica línea blanca longitudinal central en el tórax y la cabeza.

Como otras especies, la hembra pica y extrae sangre de animales vertebrados, en especial mamíferos y aves, para el desarrollo de los huevos. Su aguijón puede incluso atravesar la ropa.

Los machos, al igual que otras especies de mosquitos, se alimentan de néctar. El mosquito tigre es una especie invasora originaria del Sudeste de Asia, habiéndose extendido por Europa desde 1980. En el verano de 2004, el Servicio de Control de Mosquitos del Consell



**Figura 1.** Picadura de mosquito. Galería imágenes SEAIC (Lluís Marques Amat).

Comarcal del Baix Llobregat notificó su presencia en España.

En 2007 se produjo un brote epidémico de fiebre chikungunya en Italia producida por el virus CHIKV y que fue diseminada por la picadura del mosquito tigre. Hasta ese momento, esta enfermedad sólo había afectado a países tropicales, lo que disparó todas las alarmas ante la difusión de este tipo de infecciones.

Cuando la **oruga procesionaria del pino** (forma larvaria del lepidóptero nocturno *Thaumetopoea pityocampa*) desprende sus pequeños pelos urticantes, estos pueden entrar en contacto con el ser humano al ser transportados por el viento. Así pues, en función de cómo se entre en contacto con los mismos, existirá una afectación cutánea (urticaria de contacto), conjuntival o respiratoria. Los mecanismos patogénicos implicados son mecánicos y/o irritativos y el alérgico por hipersensibilidad mediada por IgE<sup>(3)</sup>. En los últimos años se han descrito varios casos de reacciones anafilácticas por este insecto.

### ¿Qué reacciones producen los insectos?

Las reacciones se dividen en dos tipos: inmunológicas (o alérgicas) y no inmunológicas<sup>(4)</sup>.

Las primeras son las comúnmente llamadas “reacciones alérgicas” y están mediadas por IgE y pueden afectar a una

zona concreta (reacción local) o generalizarse (reacción sistémica)<sup>(4)</sup>.

Las reacciones locales suelen consistir en eritema, inflamación, dolor y prurito de la zona donde ha ocurrido la inoculación del veneno. Las reacciones generalizadas o sistémicas son aquellas que afectan a varios órganos u aparatos y que pueden adquirir tal gravedad que pueden llegar a comprometer la vida (anafilaxia).

Por su parte, las reacciones no inmunológicas son aquellas producidas por los componentes del veneno del insecto. Este tipo de reacción suele aparecer entre uno o dos días tras la picadura y se reconoce por un eritema con o sin edema de la zona circundante. El diámetro suele ser menor de 10 cm y la intensidad del dolor puede variar. Este tipo de reacciones suele ser leve y no tiende a generalizarse.

### Tratamiento general de la picadura de insecto

**Los insectos producen en la zona de la picadura una reacción local y sus manifestaciones clínicas suelen ser similares, por lo que existen unas medidas generales a la hora de tratar las picaduras de insectos<sup>(6)</sup>.**

Elevar el brazo o la pierna afectada y aplicar hielo o una compresa fría para reducir la inflamación y el dolor puede ser útil en un primer momento.

Para evitar infecciones secundarias se deben limpiar suavemente las ampollas, sin romperlas, con agua y jabón, y para aliviar el prurito se puede administrar un antihistamínico vía oral o, incluso, un corticoide tópico.

Es aceptado que el uso inmediato de un producto a base de amoníaco proporciona un alivio rápido en las picaduras de mosquitos, tábanos, abejas, avispa, animales marinos, plantas urticantes, etc. El amoníaco frena rápida y eficazmente el picor y la irritación de la piel, además de neutralizar el veneno.

### ¿Cómo evitar la picadura por insectos?

Durante los meses estivales, un tema que preocupa a los padres es tratar de evitar la picadura de los insectos, y para ello existen varios productos llamados “repelentes” que tratan de evitarlas.

### Repelentes químicos

La N,N-Dietil-meta-toluamida, conocida como DEET, es el ingrediente más habitual de estos repelentes de insectos. En particular se utiliza contra las picaduras de garrapatas y mosquitos. Los mosquitos detectan directamente la DEET y evitan la zona de la que emana este compuesto.

Algunas investigaciones recientes indican que DEET podría ser neurotóxico, pero no se han hecho estudios en niños; por lo que, la Academia Americana de Pediatría aconseja que estos productos no se apliquen a menores de dos años ni a concentraciones superiores al 10%. Por la gran absorción cutánea que presentan, no deben aplicarse sobre piel erosionada<sup>(5)</sup>.

En el mercado se comercializan también otros principios, como el ácido 1-piperidincarboxílico o el 2-(2-hidroxietyl)-1-metilpropiléster, también llamado Bayrepel.

La efectividad de Bayrepel es comparable a la de DEET, tiene excelentes propiedades cosméticas y pocos efectos tóxicos. Es bien tolerado por la piel y sólo se absorbe en mínimo grado, pero tampoco debe aplicarse a niños menores de dos años.

### Repelentes naturales (derivados de plantas)

1. Aceite de citronela. El más usado es el obtenido de la planta *Cymbopogon nardus*. Tiene un olor agradable y es poco tóxico. Es un repelente efectivo, pero el tiempo de protección, unas dos horas, es menor que la DEET y el Bayrepel.

En Estados Unidos, el aceite de citronela se encuentra disponible en forma de loción, *spray* y toallitas, a concentraciones que oscilan del 0,05% al 15%, pero en el mercado español no hay ningún producto que contenga exclusivamente este aceite.

2. Aceite de eucalipto. Es un repelente de insecto muy potente, eficaz y con olor agradable. Proporciona una protección activa durante 6 horas.

### Otros

Se ha descrito que la vitamina B1, clorhidrato de tiamina, al eliminarse por el sudor funciona como repelente, pero no se ha confirmado su eficacia.

Con respecto a los dispositivos electrónicos que emiten sonidos de alta frecuencia que ahuyentan a los insectos tampoco está confirmada su eficacia.

A continuación, se profundizará de una forma más detallada en los insectos que más reacciones alérgicas producen en los niños: los himenópteros.

## Los himenópteros

**Los himenópteros son insectos del orden *Hymenoptera*, uno de los mayores órdenes de insectos, con unas doscientas mil especies que comprende a las abejas, avispa y hormigas, entre otros. El nombre proviene de sus alas membranosas (del griego *μυμεν*, “membrana” y *πετρος*, “ala”).**

Es importante identificar el himenóptero responsable de la picadura, ya que facilitará mucho la labor a la hora de realizar el diagnóstico y el tratamiento.

### Clasificación de los himenópteros

En la figura 1, podemos encontrar la clasificación según las diferentes familias.

Los himenópteros que más problemas plantean en nuestro área son los véspidos (avispa) y los ápidos (abeja y abejorro)<sup>(7)</sup>.

La alergia al veneno de especies de las familias *Vespidae* y *Apidae* mediada por IgE constituye un importante problema de salud pública, en especial en aquellas regiones en que la población está más expuesta a las picaduras de estos insectos. Los pacientes pediátricos constituyen una población de alto riesgo, así como los trabajadores que desempeñan su trabajo cerca de ellos (agricultores, apicultores, etc.).

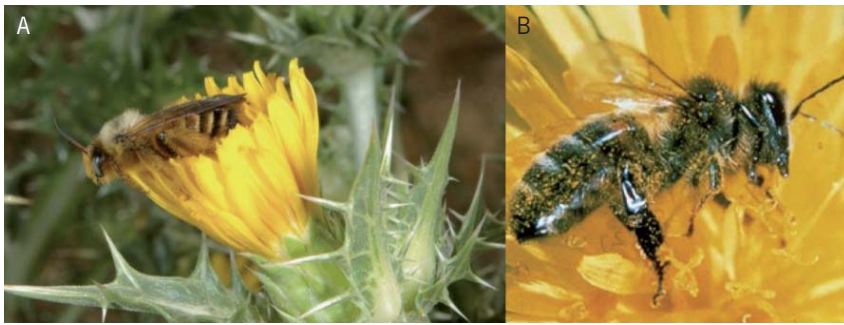
El himenóptero más frecuentemente implicado en reacciones alérgicas suele ser la *Apis mellifera* (Fig. 2b), seguido del *Polistes dominula*.

### Morfología y hábitat de los himenópteros

Conocer la morfología de los himenópteros y los lugares donde habitualmente se encuentran nos ayudará a filiar el insecto; ya que, muchas veces los pacientes sólo saben describir alguna característica sin poder precisar exactamente cuál fue el insecto que les picó.

A continuación, se describe la morfología de los himenópteros que más





**Figura 2.** A) *Apis andrena* (galería imágenes SEAIC). B) *Apis mellifera* (imagen cedida por ALK).



**Figura 3.** A) Véspido o avispa (galería imágenes SEAIC, M. Teresa Lizaso Bacaicoa). B) Aguijón de véspido (galería imágenes SEAIC, Lluís Marques Amat).

frecuentemente producen reacciones alérgicas<sup>(7)</sup>.

Las APIS o “abejas” (Fig. 2) tienen el cuerpo recubierto por una vellosidad marrón, con áreas negras y doradas en el abdomen, 4 alas transparentes y poseen un tamaño que varía entre 5 y 15 mm. Estos himenópteros sitúan sus colmenas alrededor de campos, árboles frutales o flores.

Los véspidos o “avispas” (Fig. 3) son himenópteros con escasa pilosidad, de color amarillo y negro y se diferencian morfológicamente por algunos detalles (Tabla I). Los polistes (Fig. 4) construyen su hogar con fibras vegetales mastecadas y viven en el campo y jardines.

### Epidemiología

Se ha descrito que entre el 0,5 y 3% de los adultos pueden presentar una reacción sistémica tras la picadura de una avispa o una abeja<sup>(8)</sup>, pero la verdadera prevalencia de este problema en la población pediátrica no es tan fácil de establecer; ya que, probablemente, estas reacciones estén infradiagnosticadas teniendo en cuenta que los niños

presentan un nivel de exposición mayor que los adultos (excepto en el caso de los apicultores).

La SEICAP (Sociedad Española de Inmunología Clínica, Alergia y Asma Pediátrica), a través de su Grupo de Trabajo de Inmunoterapia, realizó en 2006 una encuesta entre todos sus miembros con el propósito de determinar la situación de la alergia a himenópteros en los niños españoles. Estos datos fueron recogidos y evaluados en un completísimo artículo<sup>(9)</sup> que vio la luz en 2010. Este artículo es, probablemente, el más completo y actual realizado en población pediátrica en España.

Se trata de un estudio retrospectivo basado en aquellos niños (todos menores de 17 años) que habían sido diagnosticados de alergia al veneno de himenópteros por un especialista.

El objetivo fue determinar el número de pacientes afectados y el manejo diagnóstico y terapéutico realizado con cada uno de ellos.

Se recogieron 175 pacientes (75% varones), con una edad media de 9 años.

**Tabla I.** Detalles morfológicos de los diferentes tipos de véspidos

Véspidos	Características morfológicas
Polistes	– Rayas amarillas y negras – Aspecto fusiforme – Tamaño: 10-15 mm
Dolicho-vespula	– Rayas amarillas y negras – Aspecto cónico – Tamaño: 10-20 mm
Vespa	– Color rojizo sobre fondo amarillo – Aspecto cónico – Tamaño: 15-30 mm
Véspula	– Rayas amarillas (o blancas) y negras – Aspecto cónico – Separación clara entre tórax y abdomen – Tamaño: 10-20 mm

De ellos, 135 (75%) eran niños que estaban recibiendo o habían recibido inmunoterapia específica y 80 tenían historia de atopía (44,4%).

El 17% (32 pacientes) eran descendientes de apicultores y el 68,9% había experimentado picaduras antes de recibir la picadura que le hizo acudir al especialista. La causa de la picadura más frecuente fue *Apis mellifera* (55 casos), seguido de *Polistes dominulus* (33 casos). En 32 pacientes el insecto implicado no pudo ser identificado y en 39 pacientes estuvieron involucrados varios insectos.

En el 83,9% de los casos presentaron una reacción local. La reacción sistémica más frecuente fue urticaria y angioedema y 14 pacientes sufrieron un shock anafiláctico.

El tiempo transcurrido desde la picadura hasta el inicio de la reacción fue menos de 30 minutos en 154 casos; 30-60 minutos en 3 casos; y más de una hora en 11 casos. En 12 casos no supieron cuánto tiempo pasó.

El diagnóstico se realizó mediante pruebas cutáneas (*prick test* e intradermo) y/o test IgE específica.

Un total de 18 pacientes (17 pertenecían al grupo de inmunoterapia) sufrieron repetidas picaduras (accidentales en 12 casos), sin ninguna manifestación sistémica asociada.



Figura 4. Polistes (imagen cedida por ALK).



Figura 5. Avispa Reina de Vespa (galería imágenes SEAIC, Lluís Marques Amat).

Tabla II. Composición de venenos de las diferentes especies de himenópteros y la relación de antígenos mayores de cada especie

Género	Alérgenos
Apis mellifera	- Fosfolipasa A2 (Api m1) - Hialuronidasa (Api m2) - Fosfatasa ácida (Api m3) - Melitina (Api m4) - Api m6
Polistes	- Fosfolipasa A1 (Pol a1) - Hialuronidasa (Pol a2) - Antígeno 5 (Pol a5)
Vespula vulgaris	- Fosfolipasa A1 (Ves v1) - Hialuronidasa (Ves v2) - Antígeno 5C (Ves v5)
Dolichovespula maculata	- Fosfolipasa A1 (Dol m1) - Hialuronidasa (Dol m2) - Antígeno 5C (Dol m5)
Vespa cabro	- Fosfolipasa A1 (Vesp c1) - Antígeno 5 (Vesp c5)

Se establecieron 3 categorías de tratamiento: 1) medidas preventivas y educativas; 2) tratamiento sintomático con antihistamínico oral y adrenalina autoinyectable; y 3) inmunoterapia.

135 pacientes recibieron inmunoterapia con una duración media de 3,57 años (rango 2-5 años) y tolerancia excelente, 35 pacientes experimentaron reacciones locales, y se documentaron reacciones sistémicas en 6 pacientes: 2 con extracto de *Apis* (que resultaron leves), 3 desarrollaron reacción tipo 3 de Müller (2 con *Vespula* y una con *Apis*) y un paciente desarrolló reacción tipo 3 con extracto de *Polistes*.

En el grupo de pacientes sin inmunoterapia, 19 niños sólo recibieron

medidas preventivas y educativas; mientras que, 26 recibieron tales medidas junto con tratamiento sintomático (antihistamínicos orales) y adrenalina autoinyectable.

De acuerdo con este estudio<sup>(9)</sup>, el porcentaje de niños afectados fue mayor que el de niñas, aunque sólo un 17,8% del total eran descendientes de apicultores o agricultores. Lo anterior indica que la **picadura de insectos en nuestra población pediátrica ocurre mayoritariamente en el contexto de actividades de juego al aire libre**; ya que, entre adultos, los mayores porcentajes se dan en entornos rurales (70,1%) y en un 52,8% de los casos las actividades laborales o de ocio conllevan un alto riesgo de picadura<sup>(10)</sup>.

A su vez, se registraron picaduras previas en el 68,9% de los pacientes. Este porcentaje es similar a los valores registrados en la literatura para la población general<sup>(8-10)</sup>.

Las manifestaciones sistémicas documentadas en la literatura para la población pediátrica son, generalmente, urticaria y anafilaxia sólo en el 0,4-0,8% de los casos<sup>(8,9)</sup>. En este estudio, las manifestaciones sistémicas fueron grado 2-3 (urticaria y angioedema).

Como conclusión, este estudio nos muestra que las reacciones de hipersensibilidad a veneno de himenópteros son infrecuentes en pediatría pero, cuando ocurren, tienen un fuerte impacto en la calidad de vida de los niños.

#### Historia natural y clínica de la alergia a veneno de himenóptero

En general, tras la picadura de un insecto los pacientes suelen presentar siempre la misma reacción. Puede existir alguna variación en la severidad, pero siempre con los mismos tipos de síntomas. Así pues, lo más probable es que las reacciones futuras que pueda presentar sigan el mismo patrón<sup>(10)</sup>.

A lo largo de este tiempo, se ha observado que los niños tienen una proporción de reacciones sistémicas cutáneas (sin signos respiratorios o circulatorios) mucho más alta que los adultos<sup>(10)</sup>.

Los síntomas de la reacción alérgica por picadura de himenóptero varían desde una reacción local más o menos intensa hasta el grado de anafilaxia (Tabla III).

- **Reacción local:** inflamación limitada a la zona de inoculación, sin superar los 10 cm de diámetro y que se mantiene, como máximo, unos siete días.
- **“Reacción por inmunocomplejos” o enfermedad del suero:** se caracteriza por desencadenarse unos días después de la picadura (entre 2 y 10 días) y cursar con urticaria generalizada, fiebre, dolor articular e inflamación de ganglios linfáticos.
- **Anafilaxia:** generalmente, inicio de síntomas cutáneos (urticaria con o sin angioedema) que continúa con la afectación de varios órganos y

Tabla III. Clasificación de las reacciones por himenópteros

Tipo de reacción	Síntomas
Local	Dolor, prurito, edema en región inoculación (2-3 cm diámetro)
Local gigante	Induración >10 cm diámetro y >24 horas de duración
Sistémicas (Clasificación Müller)	
Grado I	Urticaria, prurito, ansiedad y malestar general
Grado II	Grado I + opresión torácica, náuseas, vómitos, diarrea, angioedema
Grado III	Grado II + disnea, sibilancias, estridor, disartria, disfonía, debilidad, confusión, sensación de muerte inminente
Grado IV	Grado III + hipotensión, shock, pérdida conocimiento, cianosis. Exitus
Tóxicas (>50 picaduras avispa o >100 de abeja)	Hemólisis intravascular, CID, rabdomiolisis, fracaso renal

sistemas: respiratorio (tos, dificultad respiratoria, opresión torácica), digestivo (vómitos, diarrea, dolor abdominal), cardíaco (arritmias, shock cardiogénico), etc.

Aunque no es lo más habitual, esta reacción sistémica puede llegar a ser mortal, lo cual ocurriría en la mayoría de los casos en los que, durante los 30 minutos posteriores a la picadura, no se administra tratamiento médico alguno.

La exposición a las picaduras, la gravedad de la reacción previa (cuanto más grave es la reacción previa, mayor será la probabilidad de que ésta se repita o sea más grave), la cantidad de veneno inoculado (según especie, extracción o no del aguijón, etc.), comorbilidad (mastocitosis) o el estar con tratamiento médico con determinados fármacos (beta bloqueantes, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina IECA) son factores de riesgo para que exista una reacción alérgica grave<sup>(11)</sup>.

### Diagnóstico de alergia a picadura de himenóptero

Es importante identificar al insecto responsable de la picadura, ya que facilitará mucho la labor a la hora de realizar el diagnóstico y el tratamiento.

La alergia a picadura de himenópteros tiene un diagnóstico y tratamiento específico muy eficaz<sup>(12)</sup>.

Para realizar el diagnóstico de alergia a picadura de himenóptero, nos basaremos en una anamnesis detallada.

Debemos preguntar si se identificó el insecto o, en caso contrario, si el paciente puede describirlo para tratar de filiarlo nosotros; de ahí, la importancia de conocer la morfología de estos insectos. No debemos olvidar indagar sobre el lugar donde ocurrió, la época del año, si le dejó el aguijón clavado y, por supuesto, el tipo de reacción que le produjo.

Tras la anamnesis, se deben realizar pruebas cutáneas con veneno de himenóptero. Esto debe realizarse por personal experimentado, por el cierto riesgo que entraña el reproducir la reacción de nuevo.

Las pruebas cutáneas se deben complementar con la determinación de IgE específica frente al veneno de himenóptero. Esto es menos sensible que realizar pruebas cutáneas, pero no entraña ningún riesgo y, además, ya que no se dispone de veneno de gran número de insectos (*Bombus*, *Vespa* *cabro*) para realizarlas, puede servir de gran ayuda.

### Tratamiento de la picadura de himenópteros

El tratamiento de elección en caso de reacción sistémica por picadura de himenóptero en fase aguda es la adrenalina<sup>(13)</sup>. Las reacciones sistémicas se deben derivar al especialista de modo preferente para su valoración, diagnóstico y posterior tratamiento.

El tratamiento de la picadura de himenóptero se tratará en función de la gravedad de la misma. Las reacciones locales se tratarán mediante frío local, antihistamínicos (vía oral) y corticoides

tópicos o sistémicos, según la intensidad del cuadro<sup>(14)</sup>.

Las reacciones sistémicas se tratarán como cualquier episodio de anafilaxia: adrenalina (0,01 ml/kg; máximo 0,5 ml dosis total), corticoides sistémicos y antihistamínico vía oral. Si un niño ha presentado ya alguna reacción sistémica por picadura de himenóptero, debe llevar siempre adrenalina autoinyectable en jeringa precargada intramuscular (0,15-0,30 ml, en función de los kilos que pese el niño)<sup>(13)</sup>.

Además, se deben adoptar unas medidas generales<sup>(12)</sup>, como extraer el aguijón sin exprimirlo (en caso de que sea una abeja) o alejarse del área donde haya ocurrido la picadura para evitar un ataque masivo.

### Inmunoterapia

La inmunoterapia debe administrarse en ámbito hospitalario y requiere la supervisión por un facultativo especializado.

Existe un tratamiento para “curar definitivamente” la alergia a veneno de himenópteros: la inmunoterapia específica o vacunación con extracto de veneno de himenóptero.

Con la inmunoterapia se trata de disminuir la producción de IgE contra el veneno y aumentar los “anticuerpos bloqueantes” (clase IgG).

La vacunación proporciona unos niveles de protección tras nuevas picaduras de hasta el 98%<sup>(15)</sup>. Para administrar este tratamiento, se precisa de personal cualificado y realizarlo en ámbito hospitalario por los efectos adversos graves que puede tener.

La inmunoterapia específica está indicada en niños a partir de los 5 años, cuando exista una reacción sistémica moderada o grave y se demuestre un mecanismo dependiente de IgE<sup>(16,17)</sup>.

La duración de este tratamiento es de 3 a 5 años<sup>(18)</sup>. Tras este tratamiento más del 98% tolera la picadura del insecto<sup>(15,18)</sup>. Este efecto terapéutico es duradero, de modo que, a los 10 años de haber finalizado el tratamiento, el 90% de los pacientes sigue estando protegido<sup>(15,18)</sup>.

### Tipos de pautas de inmunoterapia en alergia a veneno de himenópteros

Consiste en la administración subcutánea de dosis crecientes de veneno

del insecto responsable de la reacción hasta 100 mcg en el caso de vespídos o abejas<sup>(18)</sup>.

Existen en la actualidad extractos para el tratamiento con veneno de *Apis*, *Vespa*, *Polistes* y *Bombus*.

Existen dos fases:

1. **Fase de inicio:** se comienza administrando dosis muy pequeñas de veneno (0,01 a 0,1 mcg) y se van aumentando paulatinamente.

Existen varias pautas de inicio de diferente duración:

- Ultrarrápida (*Ultrarush*): 3 horas.
- Rápida (*rush*): 4 días.
- Rápida (*cluster*): 4 semanas.
- Clásica (convencional): 3 meses.

Las pautas más rápidas son más seguras, con menos efectos secundarios y menos reacciones sistémicas que las lentas.

2. **Fase de mantenimiento:** consiste en administrar 100 µg de veneno cada 4-6 semanas, que suele durar de 3 a 5 años, según el seguimiento clínico, con pruebas cutáneas y serológicas.

La dosis de mantenimiento es equivalente a 2 o más picaduras dependiendo del insecto responsable. Hay pacientes, sobre todo apicultores y sus familiares, que pueden requerir una dosis de mantenimiento más elevada, hasta de 200 µg, para una protección completa.

**La inmunoterapia con veneno de abeja es eficaz para prevenir reacciones sistémicas en un 95% de los casos. La inmunoterapia con veneno de avispa es eficaz en un 98%. Es, por tanto, un tratamiento muy eficaz<sup>(15,17,18)</sup>.**

### Prevenir las picaduras de himenópteros

**La educación del paciente es muy importante de modo que sepa cómo actuar ante nuevas reacciones<sup>(2,12,14,16)</sup>.**

Los niños deben conocer unas normas para prevenir las picaduras de himenópteros.

Las avispas y abejas sólo pican cuando se sienten amenazadas o para defender sus nidos, por eso **no hay que acercarse a nidos de avispas ni a panales de abejas.**

Si la avispa/abeja se posa encima de nosotros, no intentar ahuyentarla ni matarla, **se debe permanecer quieto o hacer movimientos muy lentos hasta que se vaya.**

Cuando la avispa pica conserva el aguijón, pudiendo picar repetidas veces; además, con su picadura se liberan feromonas que pueden atraer a otros miembros de la colonia, por lo que se aconseja alejarse del lugar del accidente.

La mayoría de las picaduras se producen entre los meses de mayo a septiembre, especialmente en verano (julio y agosto). Si se toma alguna bebida azucarada, se debe **asegurar que no haya ningún insecto en el borde del vaso.** En las piscinas o campos con flores, **evitar caminar descalzo y sacudir la ropa que se haya dejado en el suelo antes de ponérsela.**

Las avispas/abejas tienen predilección por los colores y olores intensos; por lo que, **no es aconsejable llevar ropas llamativas ni utilizar perfumes cuando se salga al campo.**

En las excursiones, los niños deben **llevar pantalones y manga larga.**

Las colisiones con estos insectos pueden producir picaduras; por tanto, **no se debe correr, ni montar en bicicleta, en lugares donde haya muchas flores.** En los merenderos o comidas al aire libre, **se han de mantener los cubos de basura bien cerrados.**

**Si un niño es alérgico al veneno de himenóptero, es aconsejable que lleve una placa de alerta médica.**

### Criterios de derivación al especialista

Se debe realizar un estudio alérgico a todos aquellos niños que hayan sufrido una reacción alérgica grave tras una picadura de insecto. Si se confirma el diagnóstico, la clínica es importante y la evitación difícil, está indicado pautar una desensibilización al veneno causante de la alergia.

Se estima que dos tercios de personas alérgicas al veneno de himenópteros no llega a ser examinado nunca por un alergólogo, dada la falta de conocimiento sobre este tipo de alergia entre la población general e incluso entre los propios médicos.

## Conclusión

**Las reacciones alérgicas a veneno de himenópteros son poco frecuentes en pediatría. No obstante, el pediatra de Atención Primaria debe conocerlas para saber cuando derivar al niño al especialista para realizar un estudio alergológico completo y educar a estos niños, tanto para evitar futuras picaduras como para tratar las exposiciones accidentales.**

## Bibliografía

Los asteriscos reflejan el interés del artículo a juicio del autor.

1. Klotz JH, Klotz SA, Pinnas JL. Animal Bites and Stings with Anaphylactic Potential. *JEM*. 2009; 36(2): 148-56.
2. Zubeldia JM, Baeza ML, Jauregui I, Senent CJ. Libro de las enfermedades alérgicas de la fundación BBVA. 1ª edición. Fundación BBVA; 2012.
3. Vega J, et al. Manifestaciones cutáneas originadas por la oruga procesionaria del pino (*Thaumetopoea pityocampa*). *Actas Dermosifiliogr*. 2011. doi:10.1016/j.ad.2011.03.005
4. Müller UR. (2009). Insect Sting Allergy. En: Kay AB, Kaplan AP, Bousquet J, Holt PG, eds. *Allergy and Allergic Diseases*. Volume 1, Second Edition. Oxford, UK: Wiley-Blackwell. doi: 10.1002/9781444300918.ch96.
5. A Parent's Guide to Insect Repellents. American Academy of Pediatrics; 2005.
6. Barcones Minguela F. Mordeduras y picaduras de animales. Protocolos diagnóstico-terapéuticos de Urgencias Pediátricas SEUP-AEP 2010. p. 173-87.
- 7.\*\* Castro L. Vespídos sociales de Europa. Guía de identificación. [http://www.alergiaabejasyavispa.com/secciones/sec6/seccion06\\_01.asp?opc=6](http://www.alergiaabejasyavispa.com/secciones/sec6/seccion06_01.asp?opc=6).
8. Alergológica 2005. Factores epidemiológicos, clínicos y socioeconómicos de las enfermedades alérgicas en España en 2005. Sociedad Española de Alergología e Inmunología Clínica. Madrid: Schering-Plough. Ergraf; 2006.
- 9.\*\*\* Martínez-Cañavate A, Tabar AI, Eserverri JL, Martín F, Pedemonte-Marco C. An epidemiological survey of hymenoptera venom allergy in the Spanish paediatric population. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2010; 38(5): 259-62.
10. Bilò MB, Bonifazi F. The natural history and epidemiology of insect venom allergy: clinical implications. *Clin Exp Allergy*. 2009; 39(10): 1467-76.
11. Guspí Bori R, Ferré Ybarz L, Ranea Arroyo S, Nevot Falco S. Alergia a picadura de insectos. *Pediatr Integral*. 2009; XIII(9): 807-816.

- 12.\*\* Nevot Falcó S, Guilarte Clavero M. Hipersensibilidad a veneno de himenópteros. Protocolos diagnósticos y terapéuticos en pediatría; 2003. p. 119-26.
13. Oude Elberink JN, van der Heide S, Guyatt GH, Dubois AE. Analysis of the burden of treatment in patients receiving an EpiPen for yellow jacket anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol*. 2006; 118(3): 699-704.
14. Bonifazi F, Jutel M, Biló BM, Birnbaum J, Muller U; EAACI Interest Group on Insect Venom Hypersensitivity. Prevention and treatment of hymenoptera venom allergy: guidelines for clinical practice. *Allergy*. 2005; 60: 1459-70.
15. Golden DBK, et al. Outcomes of allergy to insect stings in children, with and without venous immunotherapy. *N Engl J Med*. 2004; 351: 668-74.
- 16.\*\* Martín Mateos MA. Tratado de alergología pediátrica. 2ª edición. Madrid: Ergon; 2011.
- 17.\*\*\* Carballada F. Hymenoptera venom allergy: characteristics, tolerance and efficacy of immunotherapy in the pediatric population. *Allergologia Et Immunopathologia: International Journal for Clinical and Investigate Allergology and Clinical Immunology*. 2009; 37(3): 111-5.
- 18.\*\*\* Fiandor A, et al. Hymenoptera venom allergy: characteristics, tolerance and efficacy of immunotherapy in the pediatric population. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2009; 37(3): 109-10.

### Bibliografía comentada

- Nevot Falcó S, Guilarte Clavero M. Hipersensibilidad a veneno de himenópteros. Protocolos diagnósticos y terapéuticos en pediatría; 2003. p. 119-26.
- Protocolo diagnóstico y terapéutico sobre la alergia a picadura de himenópteros en pediatría avalado por la Asociación Española de Pediatría (AEP).
- Martínez-Cañavate A, Tabar AI, Eserverri JL, Martín F, Pedemonte-Marco C. An epidemiological survey of hymenoptera venom allergy in the Spanish paediatric population. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2010; 38(5): 259-62.
- Completísimo estudio epidemiológico sobre la alergia a veneno de himenópteros en la población pediátrica española. La SEICAP (Sociedad Española de Inmunología clínica, Alergia y Asma pediátrica) a través de su Grupo de Trabajo de Inmunoterapia realizó una encuesta entre todos sus miembros con el propósito de determinar la situación de alergia a himenópteros en los niños españoles. Este artículo merece ser leído, ya que apenas está recogida la epidemiología en la alergia a himenópteros en población infantil.
- Martín Mateos MA. Tratado de alergología pediátrica. 2ª edición. Madrid: Ergon 2011.
- Actualizado, completo y asequible libro sobre alergia infantil imprescindible para aquellos pediatras interesados en esta disciplina.
- Castro L. Vespídeos sociales de Europa. Guía de identificación. <http://www.alergiaabejasyavisvas.com/secciones/sec6/>

seccion06\_01.asp?opc=6. (Accedido el 28/03/2013).

En la página web <http://www.alergiaabejasyavisvas.com> se encuentra todo lo que se debe conocer sobre la taxonomía, morfología y hábitat de los himenópteros. Esta página web entre otros objetivos, pretende mejorar el conocimiento sobre estos insectos y, por tanto, el manejo de su picadura. Gran disponibilidad y accesibilidad a la documentación necesaria para ello.

– Carballada F. Hymenoptera venom allergy: characteristics, tolerance and efficacy of immunotherapy in the pediatric population. *Allergologia Et Immunopathologia: International Journal for Clinical and Investigate Allergology and Clinical Immunology*. 2009; 37(3): 111-5.

Interesante artículo sobre el tratamiento con inmunoterapia en la población pediátrica española. Se aconseja su lectura por tratarse de un artículo de revisión sobre la aplicación de inmunoterapia con veneno de himenópteros en pacientes pediátricos.

– Fiandor A, et al. Hymenoptera venom allergy: characteristics, tolerance and efficacy of immunotherapy in the pediatric population. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2009; 37(3): 109-10.

Artículo que revisa la tolerancia y la eficacia de la inmunoterapia en la población pediátrica. Interesante y de fácil lectura. Recomendado para todos aquellos que están interesados en el tema; ya que, se revisa cómo seleccionar a los pacientes para iniciar el tratamiento con inmunoterapia, qué veneno utilizar, los protocolos de tratamiento realizados, mecanismos de acción de la inmunoterapia, posterior seguimiento, etc.

## Caso clínico

Niño de 8 años de edad.

### Antecedentes

- Familiares. Madre con dermatitis atópica. Padre con rinitis alérgica.
- Personales:
  - Embarazo y parto normales.
  - Adenoidectomía a los 4 años.
  - Calendario vacunal completo.
  - No toma ningún tratamiento de forma habitual.
- Hábitat:
  - Rural. Casa con piscina, jardín y árboles frutales.
  - Animales: un perro.

### Enfermedad actual

Hace un mes, mientras estaba jugando en el campo, sintió la picadura de un insecto, presentando a los 5 minutos edema palpebral bilateral, urticaria generalizada, dificultad respiratoria y un vómito.

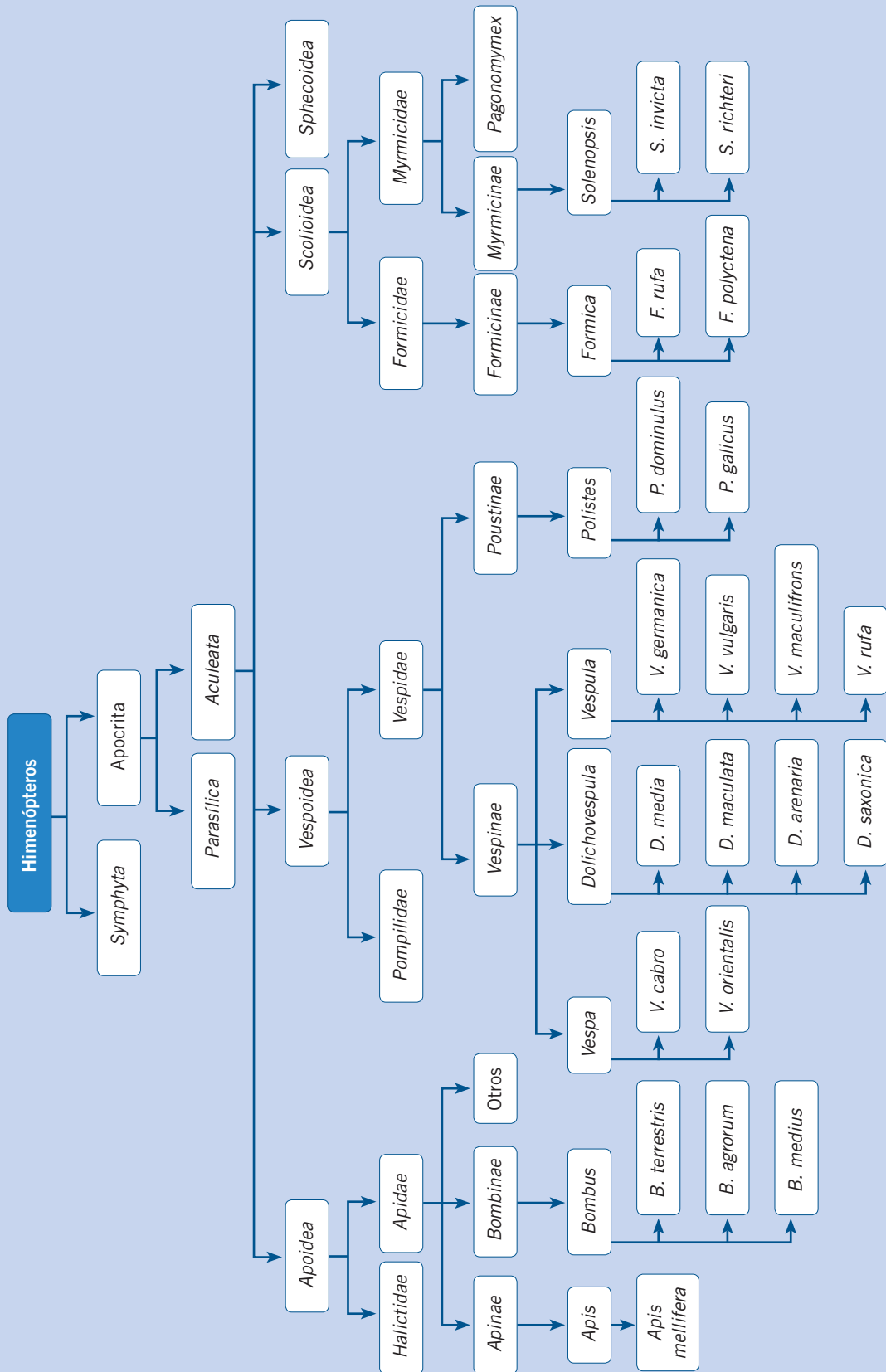
En el Servicio de Urgencias más cercano se le administró adrenalina intramuscular, corticoides sistémicos y antihista-

mínicos vía oral, remitiendo el cuadro de forma progresiva. En ningún momento se registró hipotensión.

En el Servicio de Alergia Infantil se le realiza estudio alérgico:

- Pruebas cutáneas:
  - *Prick test* para *Apis mellifera*, *Vespula* spp y *Polistes dominulus* con resultados negativos.
  - Intradermorreacción: positivo a concentración de 0,1 µg/ml para *Vespula* spp y positivos a la concentración de 0,001 µg/ml para *Polistes dominulus*. Negativo para *Apis mellifera*.
- IgE total (80 UI/ml).
- IgE específica a veneno de himenóptero.
  - *Polistes* 6,80 KU/L.
  - *Vespula* y *Apis mellifera* <0,35 KU/L.
- Se rehistoria a los padres sobre el insecto: creen que lo que le picó fue una avispa, aunque no están seguros. Recuerdan que hace un año, tras la picadura de una avispa en un dedo de la mano, se le inflamó todo el brazo.

### Algoritmo. Clasificación de los himenópteros



# Alergia a medicamentos. Conceptos básicos y actitud a seguir por el pediatra

M.T. Giner Muñoz

Sección de Alergia e Inmunología Clínica. Hospital San Juan de Dios. Barcelona



## Resumen

La alergia a medicamentos se manifiesta con cuadros clínicos de gran polimorfismo y la edad pediátrica no es diferente en esto. Su frecuencia aumenta con la exposición a fármacos y, a pesar de que hay pocos datos estadísticos, se acepta que es menor en el niño que en el adulto.

Los métodos diagnósticos para confirmar la sospecha clínica son escasos, en reacciones inmediatas apenas disponemos de métodos *in vitro* fiables para unos pocos fármacos y tampoco se dispone para muchos de concentraciones validadas para las pruebas cutáneas. Además, tanto los exámenes de laboratorio como las pruebas cutáneas se negativizan con rapidez. En las reacciones retardadas, aún contamos con menos métodos de uso clínico habitual.

Así, hay que recurrir a la prueba de exposición controlada (PEC) que no deja de presentar riesgos, a menudo. Los síntomas clínicos de la reacción y su cronología son datos imprescindibles para catalogar el tipo de reacción y programar su estudio.

Se describe la fisiopatología, la clínica y el enfoque diagnóstico de la alergia a medicamentos; de forma que, facilite al pediatra la práctica diaria, al paciente una mejor orientación y, al especialista, algo que echa a menudo en falta: una correcta descripción clínica de la reacción sospechosa.

## Abstract

*Drug allergy is manifested with clinical pictures having great polymorphism, this being similar in the pediatric age. Its frequency increases with exposition to drugs and, even though the statistical data available are limited, it is accepted that drug allergy is less in the child than in the adult.*

*There is a very limited number of diagnostic methods to confirm clinical suspicion. Regarding immediate reactions, we have very few reliable *in vitro* methods and these are for only a few drugs. For many of these, we also do not have concentrations validated for the skin tests. Furthermore, both the laboratory tests and the skin tests rapidly become negative. In delayed reactions, we have even fewer methods in the common clinical practice.*

*Thus, it is necessary to use the controlled exposure test (CET) that often entails risks. The clinical symptoms of the reaction and their chronology are essential data to classify the type of reaction and program their study. The pathophysiology, symptoms and diagnostic approach to drug allergy are described in order to facilitate the pediatrician's daily practice, give the patient better orientation and provide the specialist something that is lacking: a correct clinical description of the suspicious reaction.*

**Palabras clave:** Alergia; Hipersensibilidad; Reacción adversa; Fármaco.

**Key words:** Allergy; Hypersensitivity; Adverse reaction; Drug.

*Pediatr Integral 2013; XVII(9): 637-651*

## Tipos de reacciones adversas a medicamentos

Las mayoría de las reacciones adversas a los fármacos no son alérgicas y tienen relación con las acciones farmacológicas del medicamento. Una reacción de hipersensibilidad debe tener unas características independientes de las acciones propias del medicamento, dependientes de una respuesta anómala del paciente.

Las reacciones adversas a medicamentos (RAM) son efectos perjudiciales o indeseados, con dosis utilizadas para la profilaxis, diagnóstico o tratamiento de las enfermedades<sup>(1)</sup>.

La mayoría de las reacciones adversas a medicamentos no responden a mecanismos inmunológicos, se relacionan con los efectos farmacológicos conocidos del fármaco y, por ello, son previsibles. Este tipo de reacciones se denominan de tipo A, son las más frecuentes y corresponderían al 85-90% del total de las reacciones adversas.

Las reacciones alérgicas a medicamentos se engloban en las de tipo B (no previsibles) y se deben a respuestas anómalas de una pequeña parte de la población. Pueden deberse a intolerancia, idiosincrasia o hipersensibilidad resultante de una respuesta inmune; estas últimas son las reacciones alérgicas a medicamentos (Tabla I).

Las reacciones por hipersensibilidad tienen características diferentes de las reacciones de tipo A:

- Son distintas de las acciones farmacológicas conocidas del fármaco.
- Existe un contacto previo con el fármaco implicado (continuo o intermitente), que causa la sensibilización del paciente.
- Sus manifestaciones clínicas deben concordar con las propias de las reacciones alérgicas conocidas.
- Son recurrentes ante nuevas exposiciones al alérgeno.
- La reacción debe mejorar al retirar el fármaco.
- La reacción debe ser reproducible con dosis mínimas de fármaco.
- Es posible la reactividad cruzada con fármacos de estructura similar.

En las reacciones por intolerancia, los pacientes presentan reacciones tóxicas predecibles frente a uno o varios fármacos, a dosis bajas o incluso infra-

Tabla I. Reacciones adversas a medicamentos

Reacción	Ejemplos
<b>Tipo A: reacciones que pueden afectar a cualquier persona con dosis y exposición suficiente. Son predecibles a partir de las propiedades farmacológicas conocidas del fármaco</b>	
– Sobredosis	– Fallo hepático por paracetamol
– Efectos colaterales	– Náuseas y cefalea con metilxantinas
– Efectos secundarios o indirectos	– Candidiasis orales con corticoides inhalados
– Interacciones	– Elevación del nivel sérico de digital, con eritromicina
<b>Tipo B: reacciones de hipersensibilidad a medicamentos que se restringen a un pequeño grupo de población</b>	
– Intolerancia: efectos adversos dosis subterapéuticas	– Acúfenos, con un único comprimido de aspirina
– Idiosincrasia (farmacogenética): efecto no atribuible a propiedades farmacológicas, ni a respuesta inmune	– Anemia tras el uso de fármacos antioxidantes, en pacientes de deficiencia de G6PD
– Reacciones inmunológicas a medicamentos (alergia)	– Anafilaxia por antibióticos betalactámicos

*Modificada de: Celik G, Pichler WJ, Adkinson NF Jr. Drug Allergy. En: Middleton's Allergy Principles & Practice, 7th ed, Adkinson NF, et al. (eds). Philadelphia: Mosby Elsevier; 2009. p. 1205-26.*

terapéuticas. En las idiosincrásicas, las reacciones son cualitativamente distintas de la toxicidad conocida del fármaco y pueden deberse a alteraciones genéticas en el paciente y, a pesar de que hay algunos ejemplos bien descritos, como las anemias hemolíticas por primacina en deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa, sus mecanismos no son bien conocidos.

Las reacciones por hipersensibilidad a medicamentos de tipo inmune<sup>(2)</sup> pueden ser mediadas por inmunoglobulina E, o responder a otros mecanismos inmunes (Fig. 1).

### Epidemiología

La prevalencia real de la alergia a medicamentos es mal conocida, la mayoría de autores aceptan porcentajes entre el 6 y el 10% de las reacciones adversas a fármacos<sup>(1)</sup>. La mayoría de estudios realizados se han llevado a cabo en medio hospitalario, lo que ya supone un sesgo importante. En edad pediátrica, se supone baja, menor que en el adulto, y aún peor conocida.

Demoly, basándose en datos publicados, estima que las reacciones adversas a fármacos podrían afectar al

10-15% de los pacientes hospitalizados y las reacciones por hipersensibilidad representarían un tercio de éstas aunque, en la mayoría de los casos, no se comunicuen.

### Factores de riesgo para desarrollar alergia a fármacos

#### Sexo femenino

Por motivos mal conocidos, las mujeres tienden a presentar con mayor frecuencia que los hombres alergia a los medicamentos, tanto para reacciones de tipo inmediato como tardío<sup>(3)</sup>.

### Historia previa de reacciones alérgicas a medicamentos

Una historia previa de reacciones alérgicas a uno o más fármacos aumenta el riesgo de desarrollar otras alergias medicamentosas, incluso con fármacos no relacionados.

Las reacciones no inmunes frente a AINES pueden aparecer en AINES sin relación estructural entre sí; ya que, el mecanismo que las produce está en relación con la alteración de la vía metabólica de inhibición de la ciclooxigenasa tipo 1 (COX-1) que es propia de la acción de estos fármacos.



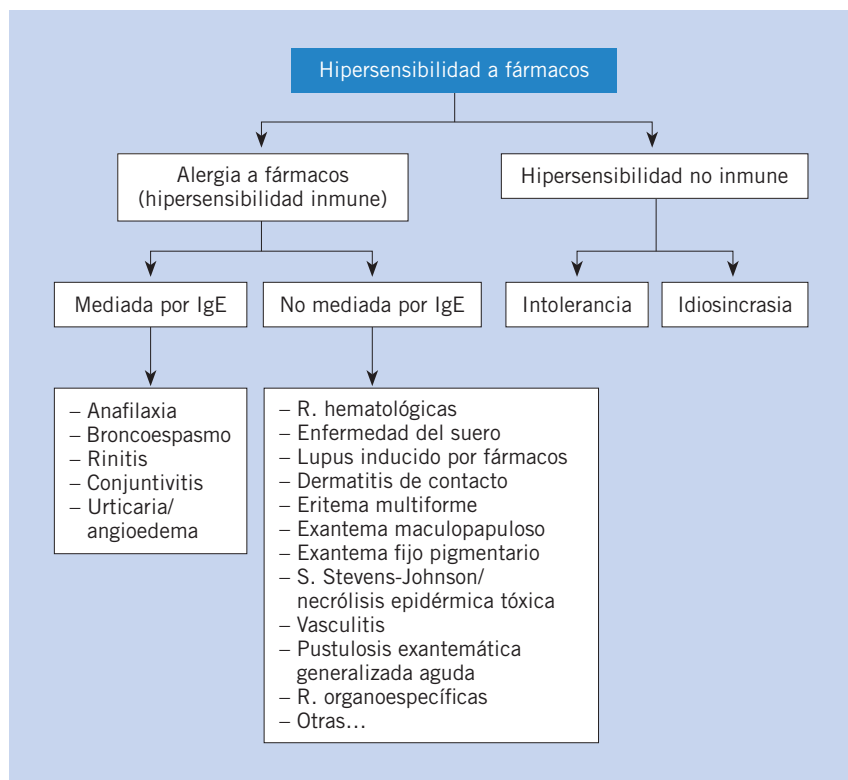


Figura 1. Reacciones por hipersensibilidad a fármacos.

El término “alergia a múltiples medicamentos” debe aplicarse a personas que han experimentado reacciones inmunológicas (de cualquier tipo de Gell y Coombs), bien documentadas, frente a dos o más fármacos no relacionados químicamente, y parece relacionarse con un aumento de la capacidad de respuesta de sus células T frente a sustancias farmacéuticas<sup>(4)</sup>.

#### Exposición recurrente a fármacos

Tratamientos repetidos con los mismos fármacos favorecen la alergia a fármacos (por ejemplo, los pacientes con fibrosis quística).

#### Tipo de HLA

Hay pruebas de propensión familiar a desarrollar reacciones de hipersensibilidad graves a medicamentos concretos en presencia de ciertos tipos de alelos HLA-B; por ejemplo, el SJS/TEN por carbamazepina, en pacientes chinos de la etnia Han se asocia a la presencia de HLA-B\*1502<sup>(5)</sup>. Otros alelos HLA-B se han asociado a reacciones graves por otros fármacos, entre ellos el alopurinol y el abacavir.

#### Algunas situaciones clínicas

- En los pacientes con linfocitos anormales o atípicos, se presentan con mayor frecuencia reacciones a aminopenicilinas (por ejemplo: infecciones por virus de Epstein-Barr, por virus herpes, leucemias...).
- Los pacientes con inmunodeficiencia adquirida (SIDA) tienen con frecuencia reacciones por sulfamidas y otros fármacos. La infección por HIV crea un entorno inflamatorio que favorece la alergia medicamentosa.

#### Atopia

Los pacientes con enfermedades atópicas no tienen riesgo mayor de presentar alergia a medicamentos, pero sí pueden presentar reacciones mediadas por IgE de mayor gravedad.

#### Edad

La edad no es un factor de riesgo independiente para la alergia a medicamentos, pero los datos se confunden dados los diferentes patrones terapéuticos usados en las distintas edades.

### Los fármacos como alérgenos-interacción con el sistema inmune

Las moléculas capaces de provocar una respuesta inmune por sí mismas suelen ser proteínas de alto peso molecular. Muy pocos fármacos cumplen este requisito, y esto hace que interaccionen con moléculas proteicas circulantes o de células, adquiriendo así una capacidad inmunógena que no poseen por sí solos y que se conoce mal en la mayoría de los casos.

La mayoría de medicamentos son compuestos de bajo peso molecular y composición química simple, y sus estructuras no son fácilmente reconocibles por el sistema inmune, que sólo de forma excepcional es capaz de reconocer sustancias de peso molecular inferior a 5.000 δ.

Son moléculas demasiado pequeñas para interactuar con los receptores inmunes con suficiente potencia para activar las células T o B. En su estado original, la mayoría de fármacos no tienen capacidad inmunógena.

Sin embargo, si el fármaco es presentado a los linfocitos por una célula presentadora de antígeno (una célula dendrítica, por ejemplo) tanto en su forma original como si se modifica tras su metabolización, puede desarrollar una respuesta inmune específica mediada por células T, o mediada predominantemente por anticuerpos, o tener características de ambos tipos de respuesta.

#### Fármacos capaces de estimular una respuesta de anticuerpos

Los fármacos capaces de provocar este tipo de respuesta directamente son pocos. Lo hacen estimulando las células T como antígenos proteicos, y suelen ser macromoléculas, por ejemplo: insulina u otras hormonas, enzimas, protamina, antisueros, anticuerpos monoclonales, vacunas...

Hay algunos compuestos de bajo peso molecular que tienen múltiples recurrencias de un único epítipo y pueden actuar como alérgenos: los ejemplos más conocidos son la carboximetilcelulosa (estabilizante en inyectables) y algunos compuestos de amonio cuaternario usados en la inducción anestésica como bloqueantes

neuromusculares (succinilcolina, vecuronio, atracurio...)<sup>(6)</sup>.

### Haptenos

Algunos compuestos de bajo peso molecular (<1.000 δ) pueden adquirir inmunogenicidad por unión covalente a macromoléculas que, en general, son proteínas plasmáticas o proteínas de la superficie celular. El medicamento se conoce como hapteno y la nueva molécula, complejo hapteno-portador.

Como ejemplos de las moléculas de la membrana celular capaces de unirse a haptenos, tenemos las integrinas, y péptidos del CMH (complejo mayor de histocompatibilidad).

Los complejos hapteno-portador son capaces de estimular los linfocitos T y/o respuestas de anticuerpos. La penicilina es un fármaco que se comporta como hapteno, ya que el anillo betalactámico en condiciones fisiológicas se abre y reacciona con los residuos de lisina de las proteínas, formando un complejo que es el determinante antigénico principal de la penicilina y otros betalactámicos y es capaz de estimular respuestas mediadas por anticuerpos, o por las células T<sup>(7)</sup>.

Entre los fármacos capaces de comportarse como haptenos, los mejor conocidos son los betalactámicos, pero otros como la penicilamina y los metales pesados también pueden comportarse como tales.

### Metabolitos reactivos

Fármacos que, en su forma original, no son reactivos con macromoléculas, pueden hacerse reactivos tras su metabolización en el organismo. El metabolismo de los fármacos se realiza principalmente en los hepatocitos a través de los enzimas asociados al citocromo P450.

Algunos fármacos, si no se detoxifican adecuadamente, pueden actuar como haptenos al unirse con proteínas intracelulares, o secretarse (en este caso se denominan prohaptenos) y contactar con células presentadoras de antígeno estimulando las células T y éstas pondrán en marcha una respuesta celular o mediada por anticuerpos.

Entre los fármacos que con más frecuencia pueden dar lugar a metabolitos reactivos, estarían el trimetoprim-sulfametoxazol, anticomiciales (fenitoína,

carbamazepina, lamotrigina) y la procainamida.

### Interacción farmacológica de los fármacos con receptores inmunes (*p-i concept*)

Este concepto propone una interacción de los medicamentos con el sistema inmune, que surge de la observación de que algunos fármacos, en su estado original y sin procesos metabólicos, pueden estimular las células T, incluso sin ser capaces de unirse covalentemente a macromoléculas<sup>(8)</sup>.

El medicamento, o parte de él, puede interactuar directamente con un receptor de las células T (TCR) o con moléculas HLA (*p-i HLA*).

- *p-i TCR*: si el fármaco interactúa con determinados TCR, ante una segunda interacción con el TCR y las moléculas MCH de las células presentadoras de Ag, dará lugar a proliferación celular, producción de citocinas y citotoxicidad por las células T estimuladas.
- *p-i HLA*: en el modelo de HLA *p-i*, un fármaco se une preferentemente a una molécula de HLA-determinado. Esto explica la fuerte asociación para algunos alelos HLA de algunas reacciones de hipersensibilidad a fármacos<sup>(9)</sup>. Las células T son tolerantes sólo a los péptidos del CMH a los que estaban expuestas durante su desarrollo en el timo, y el conjunto de los péptidos modificado puede ser interpretado como extraño por las células T.

Entre los medicamentos que tienen esta capacidad de interacción se encuentran: sulfametoxazol, lamotrigina, carbamazepina, alopurinol, abacavir, lidocaína y mepivacaína. Este mecanismo, sospechado a finales de los 90, podría estar implicado en reacciones de hipersensibilidad inducida por fármacos y como reacciones exfoliativas graves, como el síndrome de Stevens-Johnson<sup>(10)</sup> (tipo IVb, IVc de la clasificación de Gell y Coombs).

### Solapamiento entre mecanismos

Los fármacos pueden generar respuestas inmunes por varios mecanismos simultáneamente; pueden estimular respuestas por interacción farmacológica y actuar como haptenos tras su metabo-

lismo, por ejemplo, el sulfametoxazol y la carbamazepina. Esta superposición de mecanismos puede dar lugar a un cuadro clínico mixto, e imitar a una gran variedad de enfermedades, dificultando el diagnóstico.

### Clasificación de las reacciones de alérgicas a fármacos

**La correcta clasificación cronológica de las reacciones a fármacos, teniendo en cuenta la aparición de los síntomas en relación con la exposición al fármaco, nos indica que tipo de mecanismos podrían estar implicados en estas reacciones. La sintomatología de las reacciones puede a veces ser parecida en mecanismos patogénicos diferentes (la urticaria puede verse en una anafilaxia y en una enfermedad del suero, por ejemplo).**

1. **Cronológica** (según la cadencia de aparición de los síntomas). Hasta hace unos años se siguió usando la clasificación que Levine presentó para clasificar las reacciones a penicilina<sup>(11)</sup>. Ordenaba las reacciones basándose en el momento de la aparición de los síntomas:

- *Inmediatas*: 1-60 minutos tras la administración del fármaco.
- *Aceleradas*: 1-72 horas tras la administración del fármaco.
- *Tardías*: a partir de las 72 horas tras la administración del fármaco.

En la revisión de la nomenclatura alergológica realizada en 2003 por la WAO (*World Allergy Organization*)<sup>(2)</sup>, se decidió dividir las reacciones, las que aparecen después de una hora de la exposición al fármaco, e inmediatas, si se presentan antes de una hora desde la exposición.

1. **Inmediatas**: hay que tener en cuenta que, si la administración del fármaco es por vía oral, es posible que los síntomas se retrasen, especialmente si el medicamento se toma tras las comidas. Sin embargo, el periodo de una hora permite identificar a la gran mayoría de reacciones mediadas por IgE.
2. **Tardías**: la mayoría de las reacciones tardías suelen aparecer entre 6 horas tras la exposición y, en general, después de unos días de tratamiento, incluso después

de haber cesado éste. Algunas reacciones tardías pueden iniciarse después de varias semanas de tratamiento continuo, por ejemplo, en el síndrome de hipersensibilidad inducida por fármacos.

2. **Según el tipo de reacción.** A pesar de los conocimientos posteriores sobre la patogénesis de las reacciones por hipersensibilidad y los posibles solapamientos de los mecanismos que las desencadenan, la antigua clasificación de Gell y Coombs sigue siendo útil.

Clásicamente, las reacciones inmunes se dividen en cuatro categorías (I, II, III, y IV) según la clasificación de Gell y Coombs, pero ésta se originó antes de conocer los distintos tipos de las células T; de modo que, posteriormente, las reacciones de tipo IV, se subdividieron en subtipo IVa, IVb, IVc y IVd.

Los fármacos causan con más frecuencia reacciones de los tipos I y IV, la mayoría de ellos causan sólo un tipo de reacción, pero algunos, como la penicilina, pueden causar reacciones de todos los tipos.

1. Tipo I: inmediatas, mecanismo mediado por IgE.
2. Tipo II: retardadas, mediante lisis celular, mediada, en general, por IgG.
3. Tipo III: retardadas, por depósito de inmunocomplejos y activación del complemento.
4. Tipo IV: inicio retardado, mediadas por células T.

La clasificación de una reacción alérgica es importante para determinar los procedimientos diagnósticos, las opciones para su tratamiento y las posibilidades de reactividad cruzada con medicamentos similares.

### Patogénesis y manifestaciones clínicas de las reacciones alérgicas a fármacos

En pediatría, los tipos de reacciones más frecuentes quizá son los exantemas maculopapulosos retardados y, algo menos, las reacciones inmediatas. Sin embargo, las reacciones cutáneas graves por hipersensibilidad pueden verse también en edad pediátrica y debemos ser capaces de sospecharlas.

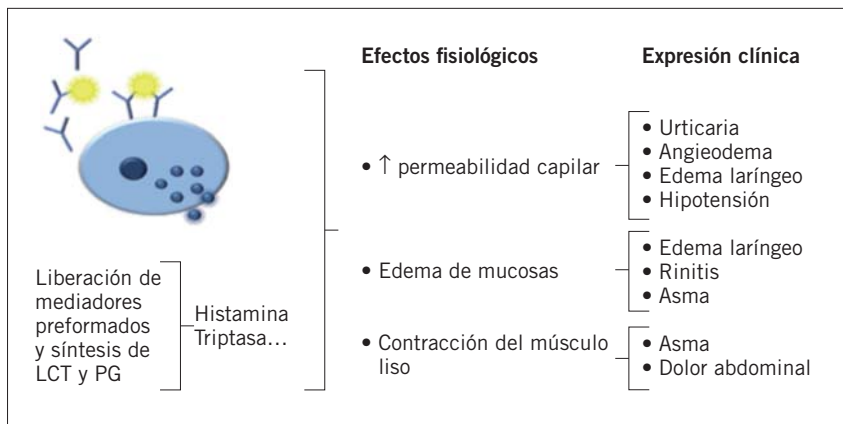


Figura 2. Esquema fisiopatológico de la anafilaxia.

### Reacciones tipo I (mediadas por IgE, anafilácticas)

Requieren una fase de sensibilización previa que dé lugar a la presencia de IgE específica frente al fármaco, o a un metabolito del mismo, que se une a la superficie de mastocitos y basófilos. Esta fase es asintomática. Una vez unida la IgE específica a mastocitos y basófilos, cuando el individuo se expone al fármaco, éste se une a las proteínas transportadoras y el complejo hapteno-transportador puentea dos moléculas de IgE específica que está unida a la superficie celular de los mastocitos, causando la liberación de mediadores vasoactivos.

Estos mediadores ponen en marcha las manifestaciones clínicas, siendo las más comunes el prurito, la urticaria y el angioedema, que pueden presentarse simultáneamente. Si el edema afecta a la laringe, puede causar dificultad respiratoria con disfonía, estridor y, en raras ocasiones, asfixia; y también broncoespasmo, síntomas digestivos y/o hipotensión.

La vía de exposición al fármaco tiene también importancia en cuanto al tipo de sintomatología de una anafilaxia. Si la administración es parenteral, predominan los síntomas cardiovasculares y la hipotensión y en la administración oral predominan los síntomas cutáneos y respiratorios (Fig. 2).

La anafilaxia es, potencialmente, fatal y es la presentación más grave de una reacción mediada por IgE. Debe sospecharse cuando una reacción de inicio brusco afecta a dos o más órganos o sistemas del paciente. Hay que recordar que la progresión rápida de los síntomas sugiere una mayor gravedad del episodio de anafilaxia y, en estos casos, la afectación cutánea puede aparecer más tardíamente.

Los fármacos más frecuentemente implicados en pediatría y en adultos en las reacciones inmediatas son los antibióticos betalactámicos y, por detrás de ellos: bloqueantes musculares, látex, otros antibióticos, citostáticos que contienen sales de platino y anticuerpos monoclonales.

Es posible que la exposición previa al fármaco sea desconocida por el paciente, o éste haberse sensibilizado a otro fármaco con reactividad cruzada al que cause la reacción.

**Cronología de las reacciones tipo I:** las reacciones de tipo I se presentan rápidamente tras la exposición al fármaco, influyendo en su cronología la vía de administración. Por vía endovenosa, los síntomas se pueden manifestar en segundos o minutos (3-30 min) y, por vía oral, desde pocos minutos en ayunas, hasta 10-60 minutos si se toma el fármaco después de comer.

En las reacciones inmediatas mediadas por IgE, si la administración es continua, los síntomas pueden no aparecer en algunos días durante el curso del tratamiento, pero si se saltan varias dosis, los síntomas pueden reaparecer al reanudar la administración.

**Reacciones tipo II (lisis celular mediada por anticuerpos, citotóxicas)**

Estas reacciones requieren la presencia previa de IgG (y, rara vez, IgM). Son reacciones poco frecuentes y se ven en individuos tratados con dosis elevadas, de forma prolongada o recurrente.

Surgen cuando el fármaco se une a proteínas de la superficie celular y actúa como antígeno, dando lugar a la síntesis de anticuerpos, que quedarán unidos a la membrana celular, de manera que posteriormente los macrófagos causan la lisis celular. El consumo de complemento es variable en este tipo de reacciones.

**Manifestaciones clínicas y cronología de las reacciones tipo II:** habitualmente dan lugar a anemia hemolítica, neutropenia o trombopenia y las manifestaciones clínicas corresponden a las de estas entidades; de modo que, el diagnóstico no es fácil y, en ocasiones, se lleva a cabo en una nueva exposición al fármaco en la que la recurrencia de los síntomas suele ser más precoz, aun con dosis bajas.

En cuanto a la gravedad del cuadro clínico, hay mucha disparidad, desde casos asintomáticos a cuadros clínicos fulminantes. La aparición es más frecuente entre los 5 y 8 días tras la exposición, pero el periodo de latencia puede prolongarse hasta meses.

Los fármacos implicados en este tipo de reacciones son variados y numerosos: quinidina, quinina, heparina, carbamazepina, abciximab, propiluracilo, y otros, muchos de ellos poco usados en edad pediátrica. La vancomicina, los betalactámicos y los antiinflamatorios no esteroideos son, también, fármacos causales de este tipo de reacciones y más frecuentemente usados en nuestros pacientes.

### Reacciones tipo III (mediadas por inmunocomplejos)

Son reacciones poco comunes, en las que el medicamento actúa como un antígeno soluble y se une a anticuerpos específicos de tipo IgG, formando inmunocomplejos que precipitan en diferentes tejidos. Estos inmunocomplejos se unen a los receptores Fc de la IgG o a los receptores de las células inflamatorias, desencadenando este tipo de respuesta. Una nueva exposición al fármaco provoca la misma respuesta de forma más precozmente y con mayor gravedad.

**Manifestaciones clínicas y cronología de las reacciones tipo III:** los síntomas de las reacciones a medicamentos mediadas por inmunocomplejos suelen aparecer una semana o más tras la ex-

posición al fármaco; cuando se alcanzan las cantidades suficientes de anticuerpos para generar los síntomas.

- **Enfermedad del suero:** la forma clásica se acompaña de fiebre, exantema urticarial o purpúrico, artralgias y/o glomerulonefritis aguda, y con frecuencia también adenomegalias. Se describió por primera vez a principios del siglo XX en pacientes tratados con suero antidiftérico de origen equino y sus causas más clásicas son las proteínas heterólogas. Los medicamentos más frecuentemente implicados son los betalactámicos (especialmente, el cefaclor) y el trimetoprim-sulfametoxazol y, más recientemente, se han descrito con las globulinas antilinfocíticas, o antitumocito y con Ac. monoclonales. Se inicia entre 2 y 21 días tras la administración del fármaco.
- **Vasculitis:** se presentan como púrpuras palpables que suelen afectar a extremidades inferiores y, con menor frecuencia, pueden afectar al tracto gastrointestinal o al riñón. Además de los betalactámicos, se presentan por diuréticos tiazídicos, fenitoína y alopurinol.
- **Fiebre medicamentosa:** puede ser el único síntoma y, en algún caso, puede acompañarse de un exantema no urticarial. Los fármacos causales incluyen: azatioprina, sulfasalazina, minociclina, trimetoprim-sulfametoxazol, sirolimus y tacrolimus.

### Reacciones tipo IV (mediadas por células)

Este tipo de reacciones mediadas por linfocitos T activados puede incluir a distintos tipos de células, como: macrófagos, eosinófilos o neutrófilos. Clínicamente, presentan manifestaciones cutáneas, ya que la piel es un depósito de células T<sup>(12)</sup>, y muchas de estas células T cutáneas son células efectoras de memoria, que reaccionan si los antígenos penetran la barrera cutánea, o se difunden por la piel desde el torrente sanguíneo.

Son reacciones que requieren tiempo (desde horas a días tras la exposición al antígeno) para que se desarrolle la activación y expansión de las células T; de ahí que, también se denominen reacciones retardadas por hipersensibilidad.

Los mecanismos de tipo IV se relacionan con distintas presentaciones clínicas, y el mecanismo preciso para cada manifestación no está completamente demostrado.

Las células T son capaces de generar diferentes tipos de respuesta inflamatoria en dependencia de las citocinas producidas y de las otras células implicadas en la reacción, dando lugar a los distintos subtipos de reacciones tipo IV, y esto se refleja en los datos histológicos de la reacción inflamatoria. Por ello, la cronología de las reacciones es variable, pero siempre retardada. Este tipo de interacciones entre las células T y otras células efectoras se observa también en enfermedades infecciosas, autoinmunes y autoinflamatorias.

La clasificación de los subtipos de las reacciones mediadas por células se basa en las células efectoras implicadas, que se reflejan en los datos histológicos y datos de laboratorio de los pacientes. En este grupo de reacciones, debemos recordar que el solapamiento de los mecanismos de las reacciones inmunológicas es frecuente.

### Reacciones tipo IVa

Mediadas por linfocitos Th1, con secreción de INF- $\gamma$ ; TNF $\alpha$ , e IL-18, y activación de macrófagos.

- **Dermatitis de contacto:** es una reacción por fármacos de aplicación tópica que se caracteriza por eritema, con vesículas o flictenas que evolucionan a costras. Como en otros ecemas, las fases subagudas o crónicas se caracterizan por liquenificación y descamación. El periodo de latencia varía entre 7-21 días y se acorta con las exposiciones subsiguientes.

### Reacciones tipo IVb

Las reacciones tipo IVb son secundarias a una respuesta Th2, con secreción de IL-4, IL-5, IL-13; que desencadenan síntesis de IgE e IgG4, desactivación de macrófagos y respuesta de mastocitos y basófilos. Estas reacciones pueden estar también implicadas en la fase tardía de la inflamación alérgica.

La IL-5 favorece la inflamación eosinofílica, característica de muchas reacciones por hipersensibilidad.

- **Exantemas morbiliformes (maculopapulosis):** pueden presentarse en-

tre el 1-5% de la primera administración del fármaco. Son erupciones cutáneas de elementos rosados de diferente intensidad cromática, que pueden confluir entre sí, en las que el prurito es habitual, aunque la intensidad de este síntoma es variable. Las lesiones cutáneas son simétricas y consisten en maculopápulas que tienden a confluir; palmas, plantas y cara están preservadas y no hay lesiones urticariales.

En la mayoría de los casos, estas reacciones son leves y suelen resolverse un par de días después de retirar el fármaco, a veces con descamación. Muchas veces obligan a realizar un diagnóstico diferencial con enfermedades exantemáticas, especialmente virales, que son más frecuentes en edad pediátrica<sup>(13)</sup>.

Un exantema maculopapular que aparece varios días tras el inicio de un tratamiento sistémico es la forma más común de una reacción alérgica retardada a medicamentos<sup>(14,15)</sup>. A diferencia de las reacciones mediadas por IgE, la mayoría de estas reacciones son mediadas por células T y pueden recurrir tras décadas de provocar la reacción.

A menudo las reacciones exantemáticas por fármacos en un paciente no sensibilizado previamente, aparecen tras un periodo de tiempo entre 4 y 21 días; así, un exantema que aparezca antes de 3 días del inicio del tratamiento, es más probablemente infeccioso que por hipersensibilidad a fármacos.

Los exantemas morbiliformes o maculopapulosos con una infiltración eosinofílica importante en la biopsia, probablemente son secundarios a reacciones tipo IVb.

- **Síndrome de hipersensibilidad inducido por fármacos:** citado en la literatura anglosajona como *drug-induced hypersensitivity syndrome* (DiHS), o también como *drug rash with eosinophilia and systemic symptoms* (DRESS).

Los síntomas aparecen usualmente antes de las 8 semanas de iniciado el tratamiento. Es una reacción grave por hipersensibilidad, que se presenta con exantema cutáneo, hipertermia, y puede presentarse tam-

bién fallo multiorgánico<sup>(16)</sup>. Hígado, riñón, corazón y pulmones son los órganos más afectados.

Ya que la eosinofilia se detecta en menos de la mitad de los casos, la presencia de linfocitos circulantes CD8+ atípicos, es el hallazgo diagnóstico más consistente y puede persistir meses después de retirar el fármaco. En edad pediátrica, los fármacos más frecuentemente implicados son los antimicóticos (carbamazepina, fenitoína, fenobarbital...). Otros fármacos también implicados son minociclina, alopurinol, dapsona, abacavir y nevirapina.

#### Reacciones tipo IVc

Las reacciones de tipo IVc implican a células T efectoras citotóxicas, capaces de migrar al tejido inflamado y matar o inducir apoptosis de las células tisulares, como hepatocitos o queratinocitos.

Las células T citotóxicas son importantes en la patogénesis de múltiples reacciones retardadas, como: dermatitis de contacto, erupciones bullosas y hepatitis inducidas por fármacos.

- **Síndrome de Stevens-Johnson (SJS), necrólisis epidérmica tóxica (TEN):** son reacciones con mortalidad elevada y se caracterizan por fiebre alta, lesiones bullosas mucocutáneas, con necrosis y despegamiento de la epidermis. En la exploración, el signo de Nikolsky es positivo. En el SJS se pueden ver lesiones atípicas "en diana", pero no las lesiones típicas del eritema multiforme menor.

El eritema multiforme menor, con lesiones típicas en diana pero sin afectación de mucosas, es de causa infecciosa la mayoría de los casos, y se observa especialmente por virus herpes y en edad pediátrica por *Mycoplasma pneumoniae*<sup>(17)</sup>. En el caso de que esté inducido por fármacos, aparece típicamente entre 1 y 2 semanas después de la exposición al fármaco.

El diagnóstico de uno u otro síndrome entre el SJS y la necrólisis epidérmica tóxica depende de la extensión de la necrosis. Si es inferior al 10% se considera un SJS, si está entre el 10 y el 30% se considera un SJS-TEN y, si es superior al 30%, una necrólisis epidérmica tóxica.

Este tipo de reacción se cree debida a una expansión incontrolada de células T oligoclonales, estimuladas de forma masiva por el fármaco, recordando las reacciones por superantígenos.

- **Reacciones órgano-específicas:** ocasionalmente, la respuesta de las células T, de tipo IVc, puede afectar a órganos aislados, sin afectación cutánea, como la nefritis intersticial aislada, hepatitis inducida por fármacos o neumonitis, y el diagnóstico etiológico en estos casos es difícil.

#### Reacciones tipo IVd

Las reacciones tipo IVd dan lugar a una inflamación neutrofílica estéril mediada por células T. La pustulosis exantemática generalizada aguda, es un ejemplo de este tipo de reacción cutánea, que también se ha descrito en la enfermedad de Behçet y en la psoriasis pustulosa.

#### Reacciones de mecanismos mal conocidos

##### Autoinmunidad inducida por fármacos

A pesar de investigarse intensamente, su patogénesis es desconocida.

- **Lupus inducido por fármacos:** es el mejor ejemplo y los fármacos más comúnmente implicados son: procainamida, isoniazidas, fenitoína, amiodarona, minociclina y penicilamina.
- Se ha descrito también pseudopénfigo por penicilamina y la dermatitis bullosa por IgA se ha asociado con vancomicina, ceftriaxona, ciprofloxacino y metronidazol.

##### Exantema fijo pigmentario

No puede ser claramente clasificado, pero se demuestra síntesis de INF- $\gamma$  por las células T cutáneas<sup>(18)</sup>. Es relativamente frecuente, y se caracteriza por placas eritematosas con un centro grisáceo, o con bullas francas. Las lesiones recurren exactamente en el mismo lugar, y desarrolla hiperpigmentación postinflamatoria.

##### Anafilaxia no inmune (no mediada por IgE)

Estas reacciones idiosincrásicas, anteriormente denominadas "anafilactoides" y también "pseudolérgicas"

causan la liberación de mediadores vasoactivos por mecanismos no inmunológicos.

El clínico debe tener en cuenta que todas las formas de anafilaxia son potencialmente fatales. Sus manifestaciones clínicas y su gravedad son las mismas que las de una anafilaxia inmune y, por tanto, el modo de tratarlas debe ser idéntico.

Los fármacos más frecuentemente implicados en las anafilaxias no inmunes son: radio-contrastes, opiáceos, antiinflamatorios no esteroideos (AINES), vancomicina, quimioterápicos, anticuerpos monoclonales u otros fármacos biológicos usados en la terapia antineoplásica (Tabla II).

## Diagnóstico

**El diagnóstico en alergia a medicamentos debe ser de certeza, sobre todo si se da un diagnóstico negativo. Si esto no fuera posible, la prudencia aconsejaría retirar el medicamento al paciente. Los protocolos de diagnóstico suelen requerir una prueba de exposición controlada (PEC) y el grado de riesgo de ésta condiciona el protocolo diagnóstico.**

El diagnóstico se basa en cuatro pilares, la historia clínica, las pruebas *in vitro* e *in vivo*, y la prueba de exposición controlada, que es la prueba de referencia.

### Historia clínica

En la historia clínica se deben recoger, de forma sistemática y fidedigna, los síntomas y signos clínicos y su cronología y ésta es tarea del médico que atiende la reacción sospechosa.

La información que aporta la historia debería ser suficiente para:

- Confirmar que la reacción adversa es compatible con una reacción alérgica.
- Orientar hacia qué tipo de reacción de hipersensibilidad corresponde.
- Descartar otras causas no atribuibles al o a los fármacos sospechosos.
- Evaluar la indicación del estudio alergológico.

Para ello, deberían obtenerse los siguientes datos, especialmente en pacientes polimedcados:

- Nombre comercial y presentación del fármaco o fármacos implicados.

(tener en cuenta los medicamentos que el paciente puede haber tomado sin prescripción médica).

- Cuándo fue la reacción y qué cuadro clínico motivó el uso del fármaco o fármacos sospechosos.
- Sintomatología de la reacción, gravedad de la misma, órganos afectados, descripción cuidadosa de las lesiones cutáneas (habones, máculas, pápulas, pústulas, bullas...) y su extensión.
- Intervalos de tiempo (para cada fármaco):
  - Desde el inicio del tratamiento a la aparición de los síntomas.
  - Desde la última dosis administrada.
- Historia de reacciones previas a otros fármacos.
- Tratamiento de la reacción (fármacos, necesidad de asistencia urgente o ingreso).

El diagnóstico, basado en la historia clínica, tiene limitaciones y, de hecho, en series largas de pacientes con sospecha de reacción inmediata a medicamentos, se produce respuesta en las pruebas de provocación en menos del 20%<sup>(19)</sup>.

Esto puede deberse a diferentes motivos. Uno, que el fármaco no hubiera causado reacción alguna pero la relación temporal despertara la sospecha clínica y éste suele ser el más probable, pero otro motivo importante es que el recuerdo de los detalles de la historia clínica se diluye con el tiempo, y si no están documentados en la historia, los datos para programar el tipo de estudio a realizar, suelen ser insuficientes.

Otro motivo es la pérdida de sensibilidad de las respuestas mediadas por IgE con el tiempo, por ejemplo: hasta en el 80% de los pacientes alérgicos a la penicilina, a los 10 años de la reacción.

La historia clínica sigue siendo primordial, porque la prueba de exposición controlada suele ser necesaria para el diagnóstico y, si carecemos de información suficiente o la que tenemos es errónea, podemos exponer al paciente a riesgos innecesarios.

En el caso de las reacciones cutáneas retardadas graves por hipersensibilidad a fármacos, es interesante conocer los síntomas de alarma precoces<sup>(20)</sup> que nos pueden hacer sospecharlas y que se resumen en la tabla III.

## Pruebas diagnósticas para reacciones inmediatas

Marcadores de anafilaxia:

- *Triptasa*: es detectable varias horas después de producirse una reacción anafiláctica y ser liberada por mastocitos y basófilos, a diferencia de la histamina, cuya elevación en sangre es muy fugaz. Aun así, la determinación de triptasa suele realizarse en reacciones intrahospitalarias. Cualquier elevación de la triptasa es sugestiva de anafilaxia, pero los valores normales no excluyen el diagnóstico. Debe determinarse de forma seriada (entre 15 min y 3 h tras la reacción y a las 24 h), para obtener un valor basal que descarte una mastocitosis indolente. Unos valores de triptasa descendentes (aun dentro de los valores normales) sugieren una anafilaxia. Si los valores basales se triplican, apoyan el diagnóstico de anafilaxia, ya que los valores basales son, en general, bastante constantes.

- *Pruebas cutáneas para detectar IgE-específica al fármaco*: el *prick test* y la intradermorreacción se usan para el diagnóstico de las reacciones inmediatas, detectando la IgE específica unida a los mastocitos cutáneos, y si aparece un habón con eritema entre 15 y 20 min tras la prueba, apoya el diagnóstico de una reacción de tipo I.

Se debe tener en cuenta que el fármaco no cause directamente la degranulación del mastocito como ocurre, por ejemplo, con los opioides, las quinolonas o la vancomicina. Por otro lado, las concentraciones del fármaco no deben ser irritantes. Hay publicadas concentraciones recomendadas para pruebas cutáneas con una especificidad del 95% para betalactámicos, fármacos peroperatorios, heparinas, sales de platino y medios de radiocontraste<sup>(21)</sup>. Otros fármacos en los que las pruebas cutáneas son útiles son las pirazolonas (metamizol) y los anestésicos locales.

La penicilina es una excepción y se dispone de metabolitos y complejos metabolito/proteína transportadora para diagnóstico, pero esto no ocurre con otros fármacos, por lo que

Tabla II. Reacciones alérgicas a fármacos

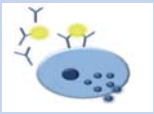

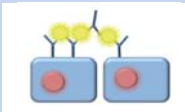
		<b>Diagnóstico</b>			
		<b>"In vitro"</b>	<b>"in vivo"</b>		
INMEDIATAS	MEDIADAS POR ANTICUERPOS	<b>Tipo de reacción</b>  TIPO I. Mediadas por IgE, mastocitos/basófilos	<b>Manifestaciones clínicas</b> LATENCIA: <1 hora – Urticaria – Angioedema – Rinitis – Broncoespasmo – Anafilaxia	– IgE específica – Triptasa seriada – TAB (T. de activación de basófilos)	– P. cutáneas ( <i>prick</i> , IDR) – Prueba de exposición controlada (PEC)
		 TIPO II. Lisis celular inducida por IgG o IgM	LATENCIA: desde días a meses – Anemia hemolítica – Trombopenia – Neutropenia	– Test de Coombs – Ac. frente a plaquetas – Ac. frente a neutrófilos	PEC CONTRAINDICADA
		 TIPO III. Inmunocomplejos IgG y/o activación de complemento	LATENCIA: de días a meses (se acorta en reexposición) – Enf. del suero (2-21 días) – Vasculitis – Glomerulonefritis – Fiebre medicamentosa	– C3, C4, ANA, ANCA, función hepática y renal – Anatomía patológica	PEC CONTRAINDICADA
TARDÍAS	MEDIADAS POR CÉLULAS T	TIPO IVa. Linfocitos Th1, síntesis de INF- $\gamma$ , TNF- $\alpha$ , IL-18 con activación de macrófagos	LATENCIA: 7-21 días – Dermatitis de contacto	– TTL (test de transformación linfocitaria) – Estudios de citotoxicidad – Estudios de activación – Producción de citocinas	Pruebas de PARCHE
		TIPO IVb. Linfocitos Th2, con secreción de IL-4, IL-5, IL-13, y eosinofilia	LATENCIA: de 4-21 días – Exantemas maculopapulosos – S. de hipersensibilidad inducido por fármacos (DiHS/DRESS)		– Pruebas de PARCHE – Lectura tardía IDR – PEC CONTRAINDICADA (en DRESS)
		TIPO IVc. Mediadas por células T citotóxicas, eliminan las células tisulares o inducen su apoptosis	LATENCIA: 4-21 días – S. de Stevens-Johnson (SJS) y necrólisis epidérmica tóxica (TEN) – R. organoespecíficas: - Nefritis intersticial - Neumonitis - Hepatitis		– No se recomiendan pruebas de parche, ni lectura tardía de la IDR – PEC CONTRAINDICADA
		TIPO IVd. Inflamación neutrofílica, mediada por células T	LATENCIA: >3 días – Pustulosis exantemática aguda generalizada (AGEP)		– Pruebas de PARCHE – Lectura tardía IDR
OTRAS		Autoinmunidad inducida por fármacos	– Lupus – Pseudo-pénfigo – Dermatitis bullosa por IgA		
		Exantema fijo pigmentario			Pruebas de PARCHE (en el área afecta)
		Anafilaxia no mediada por IgE		Triptasa seriada TAB (T. de activación de basófilos)	

Tabla III. Signos de alarma en las reacciones retardadas (Bircher A, Toxicology. 2005; 209: 201-7)

Lesiones eritematosas, infiltradas	Lesiones bullosas o vesiculosas	Lesiones hemorrágicas
★ ★ Edema facial (central)	★ ★ ★ Piel "dolorosa" (precoz)	★ ★ L. necróticas
★ ★ Tumefacción eritematosa difusa	★ ★ ★ S. de Nikolsky positivo	★ ★ L. hemorrágicas
★ ★ Afectación cutánea extensa	★ ★ ★ Epidermólisis	★ Púrpura palpable
★ ★ Eritrodermia	★ ★ Vesículas, bullas	
★ ★ Placas infiltradas	★ ★ Erosiones mucosas	
★ ★ Lesiones "en diana" atípicas		

★ ★ ★ Suspendir y tratar inmediatamente.  
 ★ ★ Suspendir fármaco y tratar cuando sea posible.  
 ★ Suspendir tan pronto como sea posible y tratar si se requiere.

se usa el fármaco en forma original (no metabolizado).

Un resultado positivo indica alergia, siempre que esté probado que las concentraciones usadas no son irritantes. Un resultado negativo NO excluye alergia al fármaco.

- **Pruebas "in vitro":** determinación de IgE específica: se han desarrollado técnicas de detección de IgE específica (RAST, ELISA, CAP-RAST...) para numerosos fármacos, utilizando sueros de pacientes con pruebas cutáneas positivas para su estandarización, siendo útiles en laboratorios especializados de investigación. En el uso clínico común, a pesar de que existen comercializados métodos de detección de IgE específica para numerosos fármacos, muchos de ellos no han publicado su validación. Disponemos de reactivos estandarizados y fiables sólo para algunos fármacos: penicilina, aminopenicilinas, cefaclor, insulina, toxoide tetánico, látex, gelatina... y pocos más. Las pruebas *in vitro* siguen considerándose menos sensibles que las pruebas *in vivo*<sup>(22)</sup>. Como en el caso de las pruebas cutáneas, una IgE circulante negativa NO descarta alergia al fármaco.
- **Activación de basófilos inducida por fármacos (TAB):** este prometedor método se basa en medir los marcadores de superficie de activación del basófilo (CD63, CD203 y otros) mediante citometría de flujo. La determinación de los cistienil-leucotrienos por los leucocitos tras incubación aumenta el valor de la citometría aislada. Estas técnicas, sin embargo, están menos estandarizadas y se encuentran en desarrollo,

pero no a disposición del clínico en todos los centros.

#### Pruebas diagnósticas para reacciones retardadas

**A diferencia de las reacciones mediadas por IgE, la mayoría de estas reacciones son mediadas por células T y pueden recurrir tras décadas de ocurrir la reacción.**

#### Pruebas para reacciones tipo II y tipo III

En las citopenias inmunes, en general mediadas por IgG y rara vez IgM, se utilizan métodos de detección de Ac frente a hemáties (T. de Coombs), o bien de Ac frente a plaquetas o neutrófilos.

Sin embargo, en las reacciones mediadas por inmunocomplejos (tipo III), no disponemos de métodos específicos y el diagnóstico se basa en la sintomatología clínica y los hallazgos de laboratorio. En ocasiones, los valores del complemento pueden ser útiles, así como la biopsia del tejido afectado.

#### Pruebas para reacciones tipo IV

- **Pruebas de parche:** el fármaco se prepara en vaselina o suero fisiológico y se aplica en cura oclusiva durante 48 horas, se retira y la lectura se hace a las 48 y 96 horas. Las concentraciones del fármaco para pruebas de parche están bien referenciadas para distintos medicamentos<sup>(21)</sup>. Las pruebas de parche son útiles para pacientes con exantemas maculopapulosos, pustulosis exantemática aguda generalizada, DiHS/DRESS y exantema flexural. No suelen ser positivas si el exantema es predominantemente macular (sin infiltración celular apenas), urticarial o en re-

acciones organoespecíficas (nefritis, hepatitis).

En general, el resultado es negativo en pacientes con reacciones exfoliativas (S. Stevens Johnson y TEN) en las que no se recomienda.

- **Lectura tardía de la intradermorreacción (IDR):** la concentración usada en la prueba no debe ser irritante y debe realizarse solamente si se dispone de una presentación inyectable. Previamente a la IDR, debe realizarse un *prick test* para descartar una reacción inmediata. Esta prueba es un poco más sensible que la prueba de parche, pero algo menos específica. Las indicaciones son las mismas que para las pruebas de parche, y también están indicadas en el exantema fijo pigmentario. Son poco útiles en reacciones exfoliativas, maculares o urticariales. También, en edad pediátrica son poco rentables<sup>(23)</sup>.
- **Pruebas "in vitro":** incluyen test de transformación linfocitaria (TTL), de activación o de aumento de marcadores de activación, producción de citocinas y ensayos de citotoxicidad inducida por fármacos, y todos ellos se consideran herramientas de investigación. Si se dispone de ellos pueden ser útiles cuando las pruebas cutáneas son negativas. La sensibilidad de las pruebas basadas en expansión o activación celular, y producción de citocinas es alta en DRESS, pero baja en reacciones exfoliativas. Las pruebas para citotoxicidad inducida por fármacos podrían ser interesantes en reacciones exfoliativas u organoespecíficas, pero siguen considerándose métodos de investigación y no están disponibles para uso clínico común.



### Pruebas de exposición controlada (PEC)

Consisten en la administración gradual del medicamento bajo estricto control, y se han denominado también pruebas de provocación.

### Indicaciones

La PEC se utiliza para excluir alergia al fármaco sospechoso; por tanto, solamente está indicada si es improbable que el paciente sea alérgico, y no debe llevarse a cabo si el paciente ha presentado una prueba positiva previamente (cutánea o *in vitro*).

Si la historia clínica y las pruebas complementarias son insuficientes para descartar una alergia a medicamentos, la indicación de una PEC se basará en la sospecha de causalidad, la gravedad de la reacción sospechosa, los riesgos propios del paciente y posibilidad de substituir con garantías el fármaco o aquellos que tengan reactividad cruzada con él, sin riesgo para el paciente.

En pediatría, los pacientes no suelen ser de alto riesgo, y uno de los motivos más frecuentes para realizar una PEC es la posibilidad de que ese paciente pierda la ocasión de recibir tratamiento con un fármaco de primera elección por una sospecha de alergia al mismo, indicándole fármacos con menor eficacia o mayores efectos secundarios.

Una PEC con tolerancia al fármaco estudiado, descarta la alergia al medicamento testado.

### Contraindicaciones

La PEC está contraindicada en los siguientes tipos de reacciones<sup>(24)</sup>:

- Erupciones bullosas generalizadas (necrólisis epidérmica tóxica, S. de Stevens-Johnson...).
- Pustulosis aguda generalizada.
- S. de hipersensibilidad inducido por fármacos (DHiS/DRESS).
- Vasculitis sistémicas.
- Manifestaciones organoespecíficas (citopenias, hepatitis...).
- Anafilaxia grave.
- Enfermedades autoinmunes inducidas por fármacos.

En algunos tipos de reacciones retardadas, cantidades mínimas del medicamento sospechoso pueden reactivar las reacciones y éstas, progresar a pesar de retirar el fármaco.

### Requerimientos para realizar una PEC

Especialmente en las reacciones inmediatas, se debe contar con medios suficientes para diagnosticar y tratar una reacción anafiláctica. En cuanto al diagnóstico, tratamiento y manejo de la anafilaxia, es muy útil el documento de posición de la Sección Pediátrica de la EAACI<sup>(25)</sup>. Estos requisitos deben aplicarse también en aquellas reacciones en que la historia clínica o las pruebas complementarias generen dudas acerca del tipo de reacción.

- Espacio físico adyacente a una UCI o unidad de reanimación.
- Presencia física de un médico y una enfermera entrenada en este tipo de pruebas.
- Acceso inmediato a un médico experto en reanimación y material necesario para la misma.
- Es obligado disponer de una hoja de consentimiento informado, firmada por el paciente, sus padres o tutores, antes de iniciar las pruebas.

No se debe administrar pre-medicación con antihistamínicos o corticoides, que pueden enmascarar síntomas precoces. El paciente debe estar clínicamente estable, especialmente en enfermos respiratorios y, en caso de recibir tratamiento con betabloqueantes, se deben retirar 24 h antes si es posible.

### PEC en reacciones inmediatas

Se inicia con dosis bajas (tanto más, cuanto más grave fue la reacción sospechosa), en general a dosis de 1/1.000 o 1/100 de la dosis terapéutica, preferentemente por vía oral, siempre que sea posible (la vía parenteral da lugar a reacciones más precoces y graves). Se administran dosis crecientes con intervalos entre 30 y 60 minutos. En los pacientes con ansiedad o reacciones subjetivas, especialmente en escolares y adolescentes, se recomienda el uso de placebo.

### PEC en reacciones retardadas

Los protocolos para erupciones exantemáticas retardadas están menos estandarizados. La variedad de los mecanismos implicados en estas reacciones y de sus manifestaciones clínicas hacen que el abordaje óptimo no sea bien conocido y los expertos tienen diferencias en la práctica. Algunas reacciones aparecen tras varios días de haber alcanzado

la dosis terapéutica, o en presencia de una infección viral concomitante<sup>(23)</sup>.

Los protocolos de exposición se basan en la cronología de la reacción sospechosa, y algunos de ellos utilizan intervalos entre las dosis a administrar hasta de una semana<sup>(26)</sup>. Por tanto, hay algunos tipos de reacciones que no pueden provocarse con facilidad. Actualmente, no disponemos de pruebas de referencia para el diagnóstico de una alergia de tipo retardado<sup>(27)</sup>.

### Tratamiento de las reacciones

**Ante la sospecha de una alergia a un medicamento, la primera medida es suspender su administración.**

### Reacciones de tipo I (inmediatas)

Si la manifestación clínica es una urticaria de aparición inmediata, que puede acompañarse de angioedema sin compromiso de otros órganos o sistemas, puede ser suficiente el uso de un antihistamínico. En general, si el prurito es intenso, se tiende a usar los de primera generación por su mayor capacidad sedante, pero son también útiles los de segunda generación.

Ante la sospecha de una reacción anafiláctica, hay que recordar que, en pediatría, no hay contraindicaciones absolutas para el uso de adrenalina, y que en la mayoría de reacciones anafilácticas graves o incluso letales, o no se ha administrado, o se ha administrado tardíamente este fármaco.

La mayoría de las reacciones anafilácticas no van a acabar en un choque anafiláctico, pero la mejor forma de que esto no ocurra es la administración precoz de adrenalina si los síntomas sugieren una posible reacción grave o progresan muy rápidamente; y siempre por vía intramuscular<sup>(25,28)</sup>, que proporciona mayor eficacia y rapidez de actuación que la subcutánea, y mayor nivel de seguridad que la vía endovenosa (Tabla IV).

### Reacciones retardadas

Las urticarias tardías y los exantemas maculopapulosos leves se beneficiarán del efecto antipruriginoso de los antihistamínicos.

En los exantemas maculopapulosos no complicados, no se aconseja el uso de corticoides. Si la sintomatología sugiere una reacción grave por hiper-

**Tabla IV.** Clasificación de la gravedad de la anafilaxia (documento de posición-Sección Pediátrica-EAACI). Allergy. 2007; 62: 857

<b>Sintomatología</b>	<b>Leve</b>	<b>Moderada</b>	<b>Grave</b>
CUTÁNEA	– Prurito – Eritema – Urticaria – Angioedema	Cualquiera de los anteriores	Cualquiera de los anteriores
GASTROINTESTINAL	– Prurito oral – Hormigueo – Edema labial – Náuseas/vómito – Abdominalgia leve	Además: – ↑ Abdominalgia – ↑↑ Vómitos – Diarrea	Además: pérdida del control intestinal
RESPIRATORIA	– Rinitis – Prurito faríngeo – “Opresión” – Asma leve	Además: – <b>Disfonía*</b> – <b>Disfagia</b> – <b>Estridor/disnea</b> – <b>Asma moderada</b>	Además: – <b>Cianosis</b> – <b>Sat O2 &lt;92%</b> – <b>Paro respiratorio</b>
CARDIOVASCULAR	Taquicardia (aumento >15 L/min)	Igual que en la anafilaxia leve	– <b>Hipotensión/colapso</b> – <b>Arritmias</b> – <b>Bradicardia intensa</b> – <b>Paro CR</b>
NEUROLÓGICA	Ansiedad	– Sensación de mareo – Sensación de muerte inminente	– Confusión – Pérdida conciencia

*\*En negrita: indicación de administrar de adrenalina IM.*

sensibilidad, un tratamiento corto con corticoides (prednisona a 1-2 mg/kg/día) puede ser de utilidad<sup>(29)</sup>.

En las dermatitis de contacto, son útiles los corticoides tópicos de potencia media o incluso alta, en el tratamiento de lesiones agudas; pero, en el caso de que existan flictenas en un eccema agudo, deberemos recurrir a los corticoides sistémicos.

Las reacciones de hipersensibilidad graves, con lesiones descamativas extensas, como el síndrome de Stevens Johnson o la necrólisis epidérmica tóxica, requieren un tratamiento multidisciplinar y pueden requerir ingreso en unidades especializadas de cuidados intensivos.

### Opciones terapéuticas alternativas

#### Uso de fármacos no relacionados

Es la opción más sencilla y más segura en cuanto a la hipersensibilidad y, por tanto, la primera opción; sin embargo, los tratamientos de segunda línea pueden tener otros inconvenientes a tener en cuenta: menor eficacia, mayor coste, más efectos secundarios y favorecer resistencias microbianas.

#### Uso de fármacos relacionados

Una segunda opción sería utilizar fármacos químicamente relacionados.

La probabilidad de que exista reactividad cruzada es menor en las reacciones mediadas por células T que en las reacciones mediadas por IgE.

En este caso, un *prick* previo es informativo (si es negativo sugiere tolerancia) y es recomendable en función de la situación clínica del paciente someterlo a una prueba de exposición controlada con el fármaco. La reactividad cruzada entre grupos de fármacos es distinta entre los grupos y el enfoque debe ser específico.

En el caso de los betalactámicos y sintetizando, la reactividad cruzada va a depender de si el paciente está sensibilizado al anillo betalactámico, con lo que la alergia puede ser múltiple, o bien la sensibilización implica a las cadenas laterales de la moléculas, con lo que el paciente puede presentar reactividad cruzada con los betalactámicos, que compartan la cadena lateral.

Los alérgicos a penicilina, o a amoxicilina, tienen más riesgo de presentar reacción con cefalosporinas de primera generación que, con las de segunda o tercera generación, y menos aún con carbapenemos o monobactamos<sup>(30,31)</sup>. En la tabla V, figuran las reactividades cruzadas entre los betalactámicos de mayor uso, de forma orientativa (Tabla V).

Otro grupo de fármacos importante para el pediatra son los anticomiciales,

y, entre ellos, puede existir también reactividad cruzada.

#### Desensibilización del fármaco causal

La desensibilización es una técnica que puede ser adecuada y útil para las reacciones de tipo I (mediadas por IgE), consiste en la administración escalonada del fármaco y se ha utilizado también en otras reacciones a medicamentos, tanto inmunológicas como no inmunológicas. Debe llevarse a cabo por personas con la formación y experiencia necesarias para ello, y sólo en situaciones en que el fármaco sea imprescindible.

### Función del pediatra de Atención Primaria

**La función del pediatra en cuanto a la alergia a medicamentos es importante. La prevención de sensibilizaciones en lo posible, el tratamiento de las reacciones en el momento agudo, la recogida de los datos clínicos imprescindibles para el estudio alergológico y su derivación temprana, son actos que corresponden al pediatra.**

Para la prevención de la alergia a antibióticos hay que limitar su uso innecesario, y ello, no sólo requiere limitar la prescripción, sino tratar los cuadros clínicos que predisponen a infecciones, por ejemplo: el asma debe estar correctamente controlada, y también las rinitis

Tabla V. Betalactámicos que comparten cadenas laterales

Penicilinas		Cefalosporinas
		Generación
Amoxicilina	Cefadroxilo Cefprozil Cefalexina	1 <sup>a</sup>
Ampicilina	Cefalexina Cefadrina Loracarbef Cefaclor	1 <sup>a</sup> 2 <sup>a</sup>
Piperacilina	Cefoperazona	3 <sup>a</sup>
Bencilpenicilina	Cefalotina Cefamandol Cefaloridina	1 <sup>a</sup>
CEFALOSPORINAS		
Ceftriaxona (3 <sup>a</sup> )	Cefotaxima Cefpodoxima Cefditoren Ceftazidina	3 <sup>a</sup>
Cefoxitina (2 <sup>a</sup> )	Cefalotina Cefuroxima	1 <sup>a</sup> 2 <sup>a</sup>
Cefamandol (2 <sup>a</sup> )	Cefonicid Cefotetam	2 <sup>a</sup>
MONOBACTAM		
Aztreonam	Ceftazidima	3 <sup>a</sup>

alérgicas que están muy frecuentemente infratratadas y son causa común de sinusitis y otitis por sobreinfección.

La recogida de los datos de la reacción en la historia clínica es fundamental y no vamos a insistir en ello, si estos datos constan en la historia siempre se dispondrá de ellos. Si no hay datos en la historia, ni el pediatra ni la familia suelen ser capaces de recordarlos, y el estudio alérgico se va a basar en datos poco fiables.

En la historia el paciente, debe constar de forma llamativa la sospecha de alergia al fármaco implicado y se hará desaparecer de la historia si se descarta tras el estudio, cosa que, con frecuencia, se olvida.

En cuanto a la derivación a asistencia especializada, un problema frecuente con que se encuentra el especialista es que recibe a pacientes para estudio que presentaron una sospecha de reacción a un fármaco en sus primeros meses de vida y que acuden a estudio cuando requiere tratamiento con varios años de edad con el fármaco sospechoso.

Además de la pérdida de información con el tiempo transcurrido, esto da lugar a la negativización de los datos analíticos y de la mayoría de las pruebas *in vivo*; de manera que, obliga a pruebas de exposición prácticamente siempre. El periodo ideal para hacer un estudio

alérgico a medicamentos sería entre 3 semanas y tres meses tras la reacción, aunque la carga asistencial de algunos centros de atención especializada no permita la asistencia en este periodo, hay que remitirlo precozmente.

Si el alergólogo no puede ver al paciente en un periodo de tiempo inferior a un año, puede ser muy útil que el pediatra solicite una IgE específica frente al fármaco a partir de las 3 semanas de una reacción inmediata, acompañado de una determinación de IgE total (los valores muy altos de la IgE total hacen perder especificidad a la determinación de IgE específica) para los que disponemos de ensayos validados. En pediatría, los betalactámicos son los más sospechosos y disponemos de determinaciones fiables para: penicilina G, penicilina V, amoxicilina, ampicilina y cefaclor.

La edad del paciente no debe tenerse en cuenta para un estudio alérgico de ningún tipo, y tampoco para los fármacos.

### Bibliografía

Los asteriscos reflejan el interés del artículo a juicio del autor.

- 1.\* Cortada Macías JM, López Serrano MC, Blasco Sarramián A, Mayorga C, Torres MJ. Introducción, conceptos generales, epidemiología. Fisiopatología: los fármacos

como antígenos. En: Peláez Hernández A, Dávila González JJ, eds. Tratado de Alergología. Madrid: Ergon; 2007. p. 1297.

2. Johansson SGO, Bieber T, Dahl R, Friedmann PS, Lanier BQ, Lockey RF, et al. Revised nomenclature for allergy for global use: Report of the Nomenclature Review Committee of the World Allergy Organization, October 2003. *J Allergy Clin Immunol*. 2004; 113(5): 832-6.
3. Demoly PJB. Epidemiology of drug allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2001; 1: 305.
4. Daubner B, Groux-Keller M, Hausmann OV, Kawabata T, Naisbitt DJ, Park BK, et al. Multiple drug hypersensitivity: normal Treg cell function but enhanced *in vivo* activation of drug-specific T cells. *Allergy*. 2012; 67(1): 58-66.
5. Chung W, Hung SI, Hong HS. Medical Genetics: a marker for Stevens-Johnson syndrome. *Nature*. 2004; 428: 486.
6. Baldo BA, Fisher MM, Pham NH. On the origin and specificity of antibodies to neuromuscular blocking (muscle relaxant) drugs: an immunochemical perspective. *Clin Exp Allergy*. 2009; 39(3): 325-44.
7. Brander C, Mauri-Hellweg D, Bettens F, Rolli H, Goldman M, Pichler WJ. Heterogeneous T cell a response to beta-lactam-modified self-structures are observed in penicillin-allergic individuals. *J Immunol*. 1995; 155(5): 2670-8.
8. Pichler WJ. Pharmacological interaction of drugs with antigen-specific immune receptors: the p-I concept. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2002; 2(4): 301.
9. Adam J, Eriksson KK, Schnyder B, Fontana S, Pichler WJ, Yerly D. Avidity determines T-cell reactivity in abacavir hypersensitivity. *Eur J Immunol*. 2012; 42(7): 1706-16.
10. Wei C, Chung W, Huang H, Chen Y, Hung S. Direct interaction between HLA-B and carbamazepine activates T cells in patients with Stevens-Johnson syndrome. *J Allergy Clin Immunol*. 2012; 129(6): 1562-1569.e5.
11. Levine BB. Immunologic Mechanisms of Penicillin Allergy. *N Engl J Med*. 1966 11/17; 2013/07; 275(20): 1115-25.
12. Clark RA, Chong B, Mirchandani N, Brinster NK, Yamanaka K, Dowgiert RK, et al. The Vast Majority of CLA+ T Cells Are Resident in Normal Skin. *J Immunol*. 2006; 176(7): 4431-9.
- 13.\*\* Stern RS. Exanthematous Drug Eruptions. *NEJM*. 2012; 366(26): 2492.
- 14.\*\* Romano A, Blanca M, Torres MJ, Bircher A, Aberer W, Brockow K, et al. Diagnosis of nonimmediate reactions to  $\beta$ -lactam antibiotics. *Allergy*. 2004; 59(11): 1153-60.
15. Yawalkar N, Pichler WJ. Immunohistology of drug-induced exanthema: clues to pathogenesis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2001; 1(4): 299-303.
16. Cacoub P, Musette P, Descamps V, Meyer O, Speirs C, Finzi L, et al. The DRESS Syndrome: A Literature Review. *Am J Med* 2011; 124(7): 588-97.

17. Schalock PC, Dinulos JGH, Pace N, Schwarzenberger K, Wenger JK. Erythema Multiforme due to Mycoplasma pneumoniae Infection in Two Children. *Pediatr Dermatol.* 2006; 23(6): 546-55.
  18. Mizukawa Y, Shiohara T. Fixed drug eruption: a disease mediated by self-inflicted responses of intraepidermal T cells. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2009; 9(1): 71.
  19. Messaad D, Sahla H, Benahmed S, Godard P, Bousquet J, Demoly P. Drug Provocation Tests in Patients with a History Suggesting an Immediate Drug Hypersensitivity Reaction. *Ann Intern Med* 2004; 140: 1001.
  - 20.\*\* Bircher AJ. Symptoms and danger signs in acute drug hypersensitivity. *Toxicology.* 2005; 209(2): 201-7.
  - 21.\*\* Brockow K, Garvey LH, Aberer W, Atanaskovic-Markovic M, Barbaud A, Bilo MB, et al. Skin test concentrations for systemically administered drugs - an ENDA/EAACI Drug Allergy Interest Group position paper. *Allergy.* 2013; 68(6): 702.
  22. Fontaine C, Mayorga C, Bousquet PJ, Arnoux B, Torres M, Blanca M, et al. Relevance of the determination of serum-specific IgE antibodies in the diagnosis of immediate  $\beta$ -lactam allergy. *Allergy.* 2007; 62(1): 47-52.
  23. Blanca-López N, Zapatero L, Alonso E, Torres MJ, Fuentes V, Martínez-Molero MI, et al. Skin testing and drug provocation in the diagnosis of nonimmediate reactions to aminopenicillins in children. *Allergy.* 2009; 64(2): 229-33.
  24. Aberer W, Bircher A, Romano A, Blanca M, Campi P, Fernández J, et al. Drug provocation testing in the diagnosis of drug hypersensitivity reactions: general considerations. *Allergy.* 2003; 58(9): 854-63.
  - 25.\*\*\* Muraro A, Roberts G, Clark A, Eigenmann PA, Halken S, Lack G, et al. The management of anaphylaxis in childhood: position paper of the European academy of allergology and clinical immunology. *Allergy.* 2007; 62(8): 857-71.
  26. Romano A, Gaeta F, Valluzzi RL, Alonzi C, Viola M, Bousquet PJ. Diagnosing Hypersensitivity Reactions to Cephalosporins in Children. *Pediatrics.* 2008; 122(3): 521-7.
  27. Schnyder B, Pichler WJ. Nonimmediate drug allergy: Diagnostic benefit of skin testing and practical approach. *J Allergy Clin Immunol.* 2012; 129(4): 1170-1.
  28. Simons FER, Gu X, Simons KJ. Epinephrine absorption in adults: Intramuscular versus subcutaneous injection. *J Allergy Clin Immunol.* 2001; 108(5): 871-3.
  29. Schneck J, Fagot JP, Sekula P, et al. Effects of treatments on the mortality of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: A retrospective study on patients included in the prospective EuroSCAR Study. *J Am Acad Dermatol.* 2008; 58: 33.
  30. Baldo BA. Penicillins and cephalosporins as allergens: structural aspects of recognition and cross-reactions. *Clin Exp Allergy.* 1999; 29(6): 744-9.
  31. Romano A, Gaeta F, Valluzzi RL, Caruso C, Rumi G, Bousquet PJ. IgE-mediated hypersensitivity to cephalosporins: Cross-reactivity and tolerability of penicillins, monobactams, and carbapenems. *J Allergy Clin Immunol.* 2010; 126(5): 994-9.
- Bibliografía recomendada**
- Cortada Macías JM, López Serrano MC, Blasco Sarramián A, Mayorga C, Torres MJ. Introducción, conceptos generales, epidemiología. Fisiopatología: los fármacos como antígenos. En: Peláez Hernández A, Dávila González JJ, eds. *Tratado de Alergología.* Madrid: Ergon; 2007. p. 1297. Interesante como texto de consulta. Es un tratado de alergología general.
  - Stern RS. Exanthematous Drug Eruptions. *NEJM.* 2012; 366(26): 2492. Excelente artículo con un interesante diagnóstico diferencial con enfermedades exantemáticas pediátricas.
  - Romano A, Blanca M, Torres MJ, Bircher A, Aberer W, Brockow K, et al. Diagnosis of nonimmediate reactions to  $\beta$ -lactam antibiotics. *Allergy.* 2004; 59(11): 1153-60. Bien estructurado artículo del Grupo de interés en hipersensibilidad a fármacos de ENDA/EAACI.
  - Bircher AJ. Symptoms and danger signs in acute drug hypersensitivity. *Toxicology.* 2005; 209(2): 201-7. Interesante desde el punto de vista del clínico. Datos de alarma precoces.
  - Brockow K, Garvey LH, Aberer W, Atanaskovic-Markovic M, Barbaud A, Bilo MB, et al. Skin test concentrations for systemically administered drugs - an ENDA/EAACI Drug Allergy Interest Group position paper. *Allergy.* 2013; 68(6): 702. Útil para planificar pruebas cutáneas con concentraciones validadas.
  - Muraro A, Roberts G, Clark A, Eigenmann PA, Halken S, Lack G, et al. The management of anaphylaxis in childhood: position paper of the European academy of allergology and clinical immunology. *Allergy.* 2007; 62(8): 857-71. Imprescindible. El correcto tratamiento de una anafilaxia debe ser conocido por todo pediatra.

## Caso clínico

Niña de 4 años que a los 18 meses se remitió a la Sección de Alergia por sospecha de alergia a la amoxicilina.

Se trata de una paciente de origen ruso, sin datos de interés en los antecedentes personales, y en los antecedentes familiares, que son anodinos, destaca que ambos padres tienen una alergia a penicilina (no estudiada).

La enfermedad actual comienza el 27 de abril de 2011, con un cuadro de fiebre sin foco, para el que la madre le administra ibuprofeno y ese mismo día inicia una diarrea que trata con dieta y dura unas 24 horas.

Vuelve a presentar fiebre el 2 de mayo y su pediatra diagnóstica una faringoamigdalitis y le prescribe amoxicilina. La fiebre persiste y el 6 de mayo acude a urgencias por un exantema que en el informe de urgencias se describe como una urticaria de habones confluentes. Se retiró la amoxicilina, el exantema persistió dos días más. No requirió tratamiento.

Sin embargo, la madre explicaba que las lesiones que persistieron fijas unos días no eran evanescentes, no eran pruriginosas, apenas eran sobrelevadas y las describía como un exantema maculopapular; lo que era discordante con las le-

siones descritas en el informe de urgencias. La madre apreció las lesiones cutáneas al despertarla, con lo que no se puede saber el intervalo exacto desde la última toma de amoxicilina.

Al explicarle las características de los habones, comentó que eso le salía con la tortilla y el huevo pasado por agua. Toleraba el huevo cocido y la bollería.

Al interrogar a la madre sobre otros fármacos administrados, recuerda que el 26 de abril se le había administrado la vacuna triple vírica.

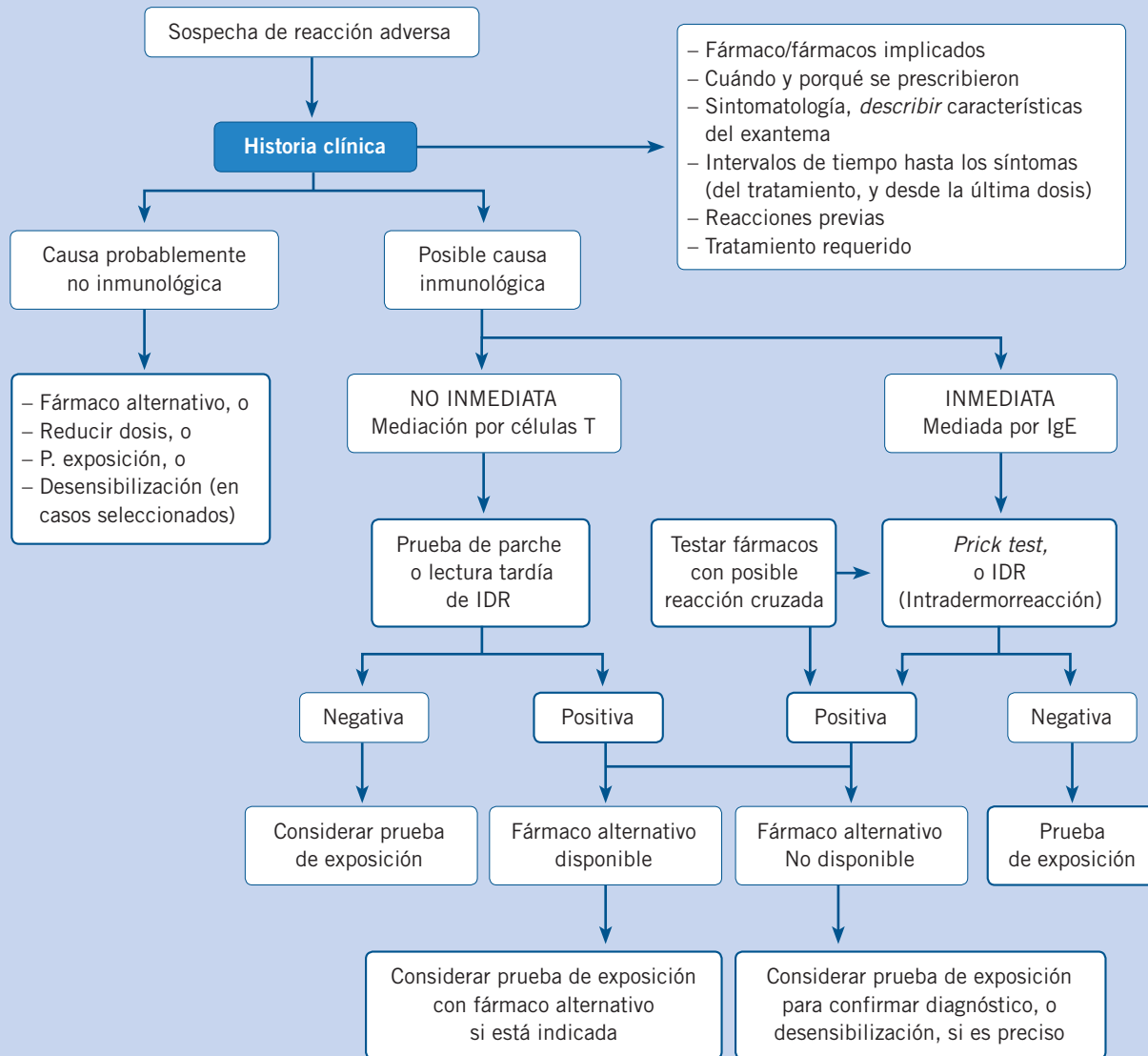
Había vuelto a tomar ibuprofeno después de este cuadro clínico tan abigarrado, con buena tolerancia.

Se realizaron pruebas cutáneas a amoxicilina (*prick test* e intradermorreacción), que fueron negativas. Se determinó IgE específica frente a amoxicilina y peniciloil G que fueron negativas.

Se hicieron también pruebas cutáneas a clara de huevo, ovoalbúmina y ovomucoide, siendo positivas a clara y a ovoalbúmina, pero no al ovomucoide; concordando con la historia clínica y la tolerancia a huevo cocido pero no crudo.

Se sometió a la paciente a PEC a amoxicilina sin presentar efecto adverso alguno, descartándose alergia a la misma.

### Algoritmo. Manejo de una reacción adversa a medicamentos



Tomado y modificado de: Mirakian et al. *Clinical and Experimental Allergy*. 2009; (1)39: 43-61.



# El Rincón del Residente

Coordinadores:

J. Pérez Sanz, D. Gómez Andrés, J. Rodríguez Contreras  
Residentes de Pediatría. Hospital Infantil Universitario La Paz. Madrid

*El Rincón del Residente es una apuesta arriesgada de Pediatría Integral. No hemos querido hacer una sección por residentes para residentes. Yendo más allá, hemos querido hacer una sección por residentes para todo aquel que pueda estar interesado. Tiene la intención de ser un espacio para publicaciones hechas por residentes sobre casos clínicos, imágenes y revisión bibliográfica. ¡Envíanos tu caso! Normas de publicación en [www.sepeap.org](http://www.sepeap.org)*

## Caso clínico MIR. Haz tu diagnóstico

### Neonato con distensión abdominal e irritabilidad



E. Cid París\*, A. Losada Pajares\*,  
M.E. Rubio Jiménez\*\*, M.J. Alija Merillas\*\*

\*MIR de Pediatría. \*\*Médicos Adjuntos. Servicio de Pediatría.  
Hospital Universitario de Guadalajara. Guadalajara



#### Resumen

Se presenta el caso de un neonato de 24 días de vida que acude a urgencias con estreñimiento, distensión abdominal e irritabilidad. Se plantean al lector preguntas sobre el diagnóstico y manejo del caso.

#### Abstract

We present the case of a 24-days-neonate who went to the emergency department with constipation, abdominal distention and irritability. We propose some questions about diagnosis and management of the case.

*Pediatr Integral 2013; XVII(9): 652-655*

#### Caso clínico

##### Anamnesis

**N**eonato de 24 días que acude al Servicio de Urgencias derivado por su pediatra por distensión abdominal e irritabilidad tras las tomas de 48-72 horas de evo-

lución. Afebril, apetito conservado sin rechazo de las tomas. Lactancia materna exclusiva. Regurgitación habitual tras las tomas desde la primera semana de vida, que parece haberse incrementado en la última semana. Meconiorrexis a los 7 días de vida, posteriormente realiza deposiciones de características normales, pero cantidad escasa, entre los 10 y 17 días de vida.

A partir de ese momento sólo expulsa gases, pero “mancha” el pañal con deposiciones tras cada toma.

### Antecedentes personales

Embarazo controlado con serologías normales. Parto inducido por preeclampsia a las 39 semanas de edad gestacional, finalizado por cesárea por riesgo de pérdida de bienestar fetal (bradicardia fetal). APGAR 9/9, no precisó reanimación. PRN: 3.010 g (p10-15). Pérdida máxima de peso a las 48 horas de vida con posterior ganancia ponderal. Periodo neonatal sin incidencias. Calendario vacunal completo para su edad. No alergias medicamentosas conocidas. No enfermedades ni intervenciones quirúrgicas.

### Antecedentes familiares

Padres sanos, no consanguíneos, de origen español. No enfermedades infecto-contagiosas en la familia en el momento actual.

### Exploración física

P: 3.150 g (p<3). T<sup>a</sup>: 36,4°C. FC: 123 lpm. FR: 28 rpm. SatO<sub>2</sub>: 100%.

Aceptable estado general, quejoso e irritable a la exploración, aunque calma en los brazos de la madre. Normocoloración de piel y mucosas. Bien hidratado y perfundido. No exantemas ni petequias, no aspecto séptico. Eupneico, sin signos de distrés respiratorio.

No adenopatías significativas. Orofaringe y otoscopia bilateral sin hallazgos.

Auscultación cardíaca con ruidos cardíacos rítmicos, sin soplos. Auscultación pulmonar con murmullo vesicular conservado, con buena entrada de aire bilateral y sin ruidos patológicos.

Abdomen con importante distensión, con aspecto tenso y brillante, con patrón vascular superficial, timpanizado, con borborigmos marcado y muy molesto a la palpación. Pulsos femorales positivos y simétricos.

Exploración neurológica: consciente y reactivo a la manipulación. Fontanela anterior normotensa. No signos de focalidad neurológica. Tono y reflejos adecuados para su edad.

### Pruebas complementarias

Hemograma: leucocitos: 12.930/mm<sup>3</sup> (4.560 neutrófilos/mm<sup>3</sup>, 5.670 linfocitos/mm<sup>3</sup>, 2.650 monocitos/mm<sup>3</sup>, 50 eosinófilos/mm<sup>3</sup>). Hemoglobina: 14 g/dl; hematocrito: 40,8%; VCM: 92,7 fl; HCM: 31,9 pg; CHCM: 34,4 g/dl; RDW: 15,4%; plaquetas: 494.100/mm<sup>3</sup>.

Bioquímica: glucosa: 78 mg/dl; creatinina: 0,2 mg/dl; urea: 16 mg/dl; sodio: 130 mmol/L; potasio: 3,9 mmol/L; GPT: 23 U/L; proteínas totales: 91,4 g/L.

Gasometría venosa: pH 7,41, pCO<sub>2</sub> 34, bicarbonato: 21,6 mmol/L. Exceso de base -2,3 mmol/L.



Figura 1. Radiografía de abdomen.

Radiografía de abdomen (Fig. 1): marcada distensión de asas con ausencia de gas a nivel distal.

1. Ante la anamnesis, la exploración física y el resultado de las pruebas complementarias, ¿cuál de estos diagnósticos le parece más probable?
  - a. Síndrome de tapón meconial.
  - b. Enfermedad de Hirschsprung.
  - c. Íleo meconial.
  - d. Atresia intestinal.
  - e. Síndrome de colon izquierdo hipoplásico.
2. ¿Cuál es la prueba diagnóstica que da el diagnóstico de certeza en la patología que se sospecha?
  - a. Radiografía simple de abdomen.
  - b. Biopsia de la pared rectal.
  - c. TAC abdominal.
  - d. Manometría ano-rectal.
  - e. Enema opaco.
3. Una vez realizado el diagnóstico definitivo, ¿cuál es el tratamiento de esta patología?
  - a. Iniciar lactancia artificial con fórmula anti-estreñimiento.
  - b. Controlar el estreñimiento mediante el uso de laxantes osmóticos.
  - c. Realizar irrigaciones colónicas con SSF de forma crónica.
  - d. Irrigaciones colónicas con SSF y dilatación anal progresiva.
  - e. Una vez confirmado el diagnóstico, el tratamiento es siempre quirúrgico.

## Comentarios

- Pregunta 1. Respuesta correcta: b.  
El retraso a la hora de realizar la primera deposición espontánea de meconio, asociado al cuadro de obstrucción intestinal funcional distal, con distensión abdominal marcada e irritabilidad, así como la radiografía de abdomen en la que se evidencia la ausencia de gas a nivel distal, deben hacernos sospechar de una enfermedad de Hirschsprung.
- Pregunta 2. Respuesta correcta: b.  
La radiografía de abdomen puede ofrecer signos de obstrucción intestinal distal, pero no permite el diagnóstico definitivo. El enema opaco ofrece más información, aunque su sensibilidad (70%) y especificidad (83%) continúan siendo inferiores a otras pruebas diagnósticas.  
La manometría anorrectal tiene una alta sensibilidad (91%) y especificidad (94%), resultando muy útil en los casos de segmento agangliónico ultracorto, debido a la ausencia del reflejo anal inhibitorio característico de la enfermedad de Hirschsprung; sin embargo, la prueba diagnóstica de certeza es el estudio histológico mediante biopsia quirúrgica rectal que incluya la capa muscular, realizada mediante succión (sensibilidad del 93% y especificidad del 98%).
- Pregunta 3. Respuesta correcta: e.  
El tratamiento de la enfermedad de Hirschsprung es quirúrgico, con resección del segmento agangliónico y descenso del intestino sano al canal anal, preservando la función del esfínter interno. El diagnóstico precoz y el manejo de la obstrucción intestinal mediante *nursing* (sonda rectal intermitente, enemas de limpieza con suero salino fisiológico u otros) permiten resolver cuadros clínicos de suboclusión intestinal y enterocolitis, al mismo tiempo que mejora el cuadro clínico y consigue las condiciones adecuadas para la posterior intervención quirúrgica.

## Evolución

Con la sospecha de enfermedad de Hirschsprung se decide ingreso con dieta absoluta, sueroterapia intravenosa y colocación de sonda orogástrica tipo *replugle* con aspiración continua, derivándose a un hospital terciario con Servicio de Cirugía Infantil.

Se inicia nutrición parenteral a través de un catéter epicutáneo central durante 5 días y se realizan irrigaciones colónicas con suero salino fisiológico diarias, que resultan efectivas, con expulsión de heces y gases. Se evidencia una mejoría progresiva del cuadro de distensión abdominal con desaparición de las regurgitaciones. Se realiza biopsia rectal por succión, que confirma el diagnóstico y, finalmente, se interviene quirúrgicamente sin incidencias.

## Discusión

La enfermedad de Hirschsprung (EH) es una malformación congénita que afecta a 1/5.000 recién nacidos vivos, con una relación 4:1 hombre/mujer, y que se caracteriza por la ausencia de la inervación intrínseca distal del intestino de longitud variable. Se localiza en la región recto-sigmoidea

en el 75% de los casos, en el colon izquierdo y transversal en el 15% afecta a todo el colon en el 5% de los pacientes, al intestino delgado en el 3% y, por último, hay un número definido como de "segmento ultracorto" que se limita a los centímetros distales del canal anal y que afecta al 2% de los pacientes.

La expresión de este defecto es la ausencia de relajación involuntaria del esfínter anal interno al dilatarse el recto.

La causa es la colonización incompleta de las células derivadas de la cresta neural en su parte vagal. A diferencia de otras anomalías estructurales congénitas, esta enfermedad no presenta ninguna característica clínica que permita el diagnóstico en el periodo prenatal.

La EH ocurre de forma aislada en el 70% de los casos y la mayoría son formas de segmento corto. En el 30% aparece junto a otras anomalías congénitas: en un 12% existe una cromosomopatía (mayoritariamente, un síndrome de Down) y en el otro 18% habría otras alteraciones sindrómicas o distintas alteraciones aisladas.

En más del 90% de los casos, la clínica se inicia en el periodo neonatal, con el retraso en la expulsión del meconio mayor de 48 horas, en el caso del recién nacido a término y, posteriormente, con un cuadro de obstrucción intestinal funcional distal con ausencia de deposiciones, distensión abdominal, vómitos biliosos que se transforman en fecaloideos con el paso del tiempo. Un tacto rectal o una sonda rectal pueden permitir la salida explosiva de gas y/o meconio. Otras formas de presentación, mucho menos frecuentes, son en forma de enterocolitis en el periodo neonatal (9%), perforación intestinal o deshidratación severa.

El diagnóstico diferencial incluye descartar una obstrucción orgánica, el íleo meconial y el síndrome de colon izquierdo hipoplásico.

Respecto al diagnóstico, son importantes la radiografía simple, que revela asas de intestino dilatadas que pueden mostrar escasez de aire en recto, el enema de contraste, que presenta como hallazgo clásico un segmento de recto-sigma o colon distal estrecho y espástico con el colon proximal muy dilatado, y la manometría rectoanal, en la que, tras distender transitoriamente el canal anorrectal, no existe la relajación o reflejo rectoanal inhibitorio. Sin embargo, resulta esencial la realización de una biopsia rectal, que confirma el diagnóstico de EH al no encontrarse células ganglionares, con hipertrofia de troncos nerviosos e incremento inmunohistoquímico de acetilcolinesterasa.

Dicha biopsia debe realizarse, al menos, unos 3 centímetros por encima de la línea pectínea e incluir la mucosa y la submucosa.

El tratamiento de la EH, tras un cuidadoso manejo preoperatorio que incluye la realización de enemas de limpieza con suero salino fisiológico y sondaje rectal intermitente, es quirúrgico y está dirigido a colocar el intestino normal junto al ano, mediante el descenso de dicho intestino sano, tras reseca la zona aganglionar. Desde que, en el año 1948 se realizaron las primeras intervenciones con éxito (Swenson), se han desarrollado diversas técnicas que han permitido el descenso de la morbilidad y mortalidad y mejorar la calidad de vida.



### Palabras clave

Neonato; Distensión abdominal; Estreñimiento.  
Neonate; Abdominal distention; Constipation.

### Bibliografía

1. López-Alonso M, Losada Martínez A. Obstrucción intestinal en el periodo neonatal. En: Urgencias en Gastroenterología, Hepatología y Nutrición pediátrica. 1ª edición. Madrid: Ergon; 2011. p. 172-80.
2. Fernández Sánchez A, Barrena Delfa S, Salamanca Fresno L, Olivares Arnal P. Enfermedad de Hirschsprung y displasias intestinales. En: Tratado de Gastroenterología, hepatología y nutrición pediátrica aplicada de la SEGHNP 1ª edición. Madrid: Ergon; 2011. p. 255-65.
3. Lee C, Lien R, Chian M, Yang PH, Chu SM, Fu JH, Lai JY. Clinical Impacts of Delayed Diagnosis of Hirschsprung's Disease in Newborn Infants. *Pediatr Neonatol.* 2012; 53: 133-72.
4. De la Torre Mondragón. Enfermedad de Hirschsprung. Mitos y realidades a 120 años de su descripción. *Acta Pediatr Mex.* 2008; 29(3): 139-46.
5. De Manueles Jiménez J, De La Rubia Fernández L. Enfermedad de Hirschsprung. En: Protocolos de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición. Protocolos de la AEP. 2ª edición. Madrid: Ergon; 2010. p. 47-52.
6. García C, Fantoral A. Caso clínico-radiológico para diagnóstico. *Rev Chil Pediatr.* 2002; 73(5): 500-3.



## El nuevo modelo de inteligencia

J.A. Marina

Catedrático de Filosofía. Director de la Universidad de Padres (UP)



*Pediatr Integral 2013; XVII(9): 656-660*

Desde hace tres años, vengo explicando en esta sección los avances que se están produciendo en educación. La variedad de los temas tratados en estos artículos puede impedir ver que son la crónica “en directo” de la elaboración de un nuevo “modelo de inteligencia humana” más poderoso e integrador que los anteriores. Incluye los descubrimientos de la neurociencia, de la psicología experimental y evolutiva, de las ciencias de la computación, y de la pedagogía (*Pediatría Integral 2011 b*). Nos permite comprender mejor los comportamientos normales y los patológicos, y tiene claras aplicaciones clínicas y educativas. En este artículo quiero hacer una exposición del modelo, aprovechando los aspectos ya tratados, y los progresos más recientes, para que resulte más útil.

Durante mucho tiempo, se consideró que la función principal de la inteligencia era conocer, y su culminación era la ciencia. Como reacción, la psicología conductista se centró con gran pericia técnica en el estudio de la conducta, sin interesarse por el conocimiento, hasta que el empuje de la psicología cognitiva atemperó sus excesos (Skinner, 1970). Hace dos décadas, se introdujo la noción de inteligencia emocional por la importancia evidente que tiene en nuestro comportamiento el mundo afectivo (Goleman, 1993). Además, alcanzó gran difusión la teoría de la inteligencia múltiples, propuesta por Howard Gardner, según la cual hay, al menos, ocho tipos distintos de inteligencia. Paralelamente, se daba cada vez más importancia a la inteligencia práctica, al “mind in action”, a la “agency”, pero con un enfoque no conductista (Sternberg y Wagner, 1986). Vino después la “psicología positiva”, apoyada por la *American Psychological Association*,

que puso de moda la felicidad, y se propuso identificar y aumentar las fortalezas humanas que conducen a ella. Por último, ha ido adquiriendo cada vez más importancia el estudio de los sistemas de autocontrol de la inteligencia. Todas estas investigaciones realizadas de forma independiente han ido convergiendo en una teoría unificada, a la que provisoriamente llamaré: *teoría ejecutiva de la inteligencia* (TEI). En ella, la inteligencia se define como la capacidad de dirigir bien el comportamiento, es decir, de elegir bien las metas, aprender con rapidez, utilizar la información precisa, gestionar las emociones y controlar los procesos necesarios para resolver problemas y alcanzar así los objetivos. Esta descripción se corresponde con lo que sabemos del funcionamiento del cerebro. Sus grandes funciones son mantener la homeostasis (Damasio, 2010) y dirigir el movimiento, tanto mental como físico anticipando los resultados (Llinas, 2007).

La neurociencia nos indica que nuestra inteligencia se articula en dos niveles. Hay un nivel operativo, computacional, que capta continuamente información, la evalúa, elabora, guarda y relaciona, sin que sepamos cómo lo hace. Constituye un “inconsciente operativo”, cuya estructura y funcionamiento se empieza a conocer (*Pediatría Integral 2012 a*). Una parte de esa información –sólo una pequeña parte– pasa a estado consciente, en forma de deseos, ideas, anticipaciones, recuerdos, etc. Hay autores, como Ray Jackendorff o Marvin Minski, que han negado que la consciencia tenga utilidad, puesto que siempre va un poco retrasada respecto de los acontecimientos neuronales previos. Los experimentos de Libet mostraron que unos doscientos milisegundos antes de que tomáramos conscientemente la decisión de hacer un movimiento, ya se habían

**Consultorio abierto**

Envíe su consulta a: J.A. Marina. E-mail: [jamarina@telefonica.net](mailto:jamarina@telefonica.net)

activado los centros premotores correspondientes. Sin embargo, parece consolidarse la idea de que la consciencia ayuda a dirigir mejor el comportamiento. Pondré, como ejemplo, la experiencia de la sed. El cuerpo humano necesita mantener el nivel de cloruro sódico muy estable y para conseguirlo tiene un complejo sistema de autorregulación automática. Pero si el cerebro detecta una alta concentración de electrolitos, esa señal neuronal pasa a estado consciente como “sed”, y este deseo nos pone en movimiento. Podemos, pues, considerar el nivel básico de la inteligencia (I) como *computadora* (C) de información y *generadora* (G) de experiencias conscientes. Usaré pues las siglas ICG para denominarla. Consideremos la percepción. La estimulación física puede provocar una percepción, que es el resultado de una compleja elaboración, selección e interpretación. Si escucho por el fonendoscopio, recibo la misma información sonora que un cardiólogo, pero él percibe muchas más cosas que yo, porque ha adquirido los “esquemas perceptivos” necesarios para hacerlo, y que se guardan en su ICG. La noción de “esquema” se ha generalizado en psicología. Es una estructura neuronal que puede ser modificable por aprendizaje, que asimila y produce información. La educación consiste en adquirir esquemas nuevos o variar lo existentes.

El cerebro humano ha ido más allá en su eficiencia. La experiencia consciente nos permite aprovechar la información de una manera más eficaz porque puede ser procesada de nuevo. El proceso es el siguiente: el input sensorial es elaborado e interpretado por los esquemas perceptivos del sujeto. La percepción consciente es una síntesis de información que es procesada de nuevo y puede almacenarse en la memoria, dotada ya de significado. Es un *novum*. Lo mismo sucede en grado superlativo con la información codificada lingüísticamente. Como ya vió Pavlov, nuestro cerebro trabaja con dos niveles distintos de inputs. Es lo que se ha llamado “redescipción de la información” (Karmiloff-Smith).

De la inteligencia generadora emergen las percepciones, las ideas, los recuerdos, y los deseos y las emociones, es decir, la motivación (*Pediatría Integral 2011 c*). También en este campo resulta útil en concepto de “esquema”. El niño nace con algunos esquemas de interpretación de la realidad innatos. Por ejemplo, lo que denominamos “temperamento” (*Pediatría Integral 2011 a*). La posibilidad de cambiar esos esquemas mediante la experiencia, abre el paso a un nuevo tipo de educación, que es la “educación el inconsciente”, es decir, de la *inteligencia computacional o generadora* (ICG) (Davidson). Por ejemplo, un bebé inhibido puede convertirse en un niño miedoso y este a su vez en un adulto con fobia social. El modo de evitarlo o de paliarlo es ayudarle a rediseñar los esquemas del miedo (*Pediatría Integral 2012 c*).

## La inteligencia ejecutiva

A partir de la información en estado consciente, nuestra inteligencia ejecutiva evalúa, toma decisiones, acepta, rechaza, pide alternativas. En una palabra, controla hasta donde puede el funcionamiento de la ICG. Este tema está produciendo gran cantidad de investigación en los últimos años, porque se considera que no conocer bien los sistemas de autocontrol o no educarlos bien provoca muchos problemas, conflictos

y desdichas. Baumeister escribe: “Los costes sociales y económicos de los fallos en la autorregulación son enormes. Prácticas sexuales de riesgo, abuso de drogas, prácticas poco éticas en los negocios, obesidad y violencia contienen elementos de conducta destructiva y de fallos autorreguladores” (Schmeichel & Baumeister, 2007). Muchas investigaciones lo confirman. La dificultad para aplazar la recompensa a los 4 años, que está relacionada con la dificultad de control, es buen predictor de conductas violentas, mientras que un alto autocontrol está relacionado con alta autoestima, y habilidades de afrontamiento (Mischel). Moffit y cols. han mostrado que el autocontrol predice la salud, la riqueza y la seguridad pública (Moffit et al., 2010). James Heckman, premio Nobel de economía, ha estudiado los factores que influyen más en el éxito académico y laboral, y ha encontrado que son la capacidad para perseverar en una tarea aburrida, para aplazar la gratificación, y para seguir un plan hasta conseguir una meta. Todas ellas son funciones ejecutivas que están relacionadas con los lóbulos frontales, que ejercen como director de orquesta del resto de la actividad cerebral (Tough, 2012). Se encargan de dirigir la acción por metas no inmediatas, de evaluar los comportamientos, de tomar decisiones y de mantenerlas (*Pediatría Integral 2011 d, 2011 e, 2011 f*). La autorregulación es el mecanismo mediador entre las predisposiciones genéticas, las primeras experiencias y el funcionamiento adulto (Fonagy y Target, 2002).

La investigación de las funciones ejecutivas está en plena ebullición. En este momento desarrollo con mi equipo un programa de investigación, patrocinado por la Universidad Antonio de Nebrija, para identificarlas y averiguar si pueden aprenderse y cómo. Hay investigadores que piensan que hay una única función de autocontrol, pero la mayoría —entre los que me encuentro— prefiere distinguir varias, porque hay funciones que parecen actuar aisladas. Es verdad que hay una “función ejecutiva general” que es la capacidad de decidir, pero esta se da en niveles diferentes. Como hipótesis, trabajo con diez funciones principales, en las cuales aparecen distintos actos de decisión:

1. *Activación cerebral intencionada*. El nivel de activación está determinado por estructuras de la base del cerebro, del tronco cerebral, pero también por vías neuronales descendentes desde la corteza. Está relacionada con el Sistema Reticular Activador Ascendente y Descendente. Se encargan de controlar el estado de alerta, el esfuerzo mental, el estado de sueño y vigilia, la perseverancia. En este momento, se estudia con gran interés —científico, práctico y económico— los “potenciadores cerebrales”. Son derivados anfetamínicos que producen una mayor concentración y eliminan el sentimiento de cansancio. Son “activadores”. Las emociones también lo son, porque aumentan la energía aplicada a una meta. Incluimos la activación en las funciones ejecutivas, porque en parte se puede controlar intencionalmente.
2. *Inhibición del impulso*. Es el control básico que impide que el deseo se transforme automáticamente en acción. Su fallo da lugar a diversas patologías como los comportamientos compulsivos. *Aparece el primer acto de decisión: seguir el impulso o bloquearlo.*

3. *Control de la atención.* Capacidad de dirigir la actividad mental a un objetivo u otro, de atender a una meta en vez de a otra, de alterar prioridades. Para algunos autores es la función esencial. Así lo sostiene Daniel Goleman en su último libro (Goleman, 2013). *Aparece el segundo acto de decisión: elegir un objetivo al que dirigir los sistemas de procesamiento.*
4. *Establecimiento de metas.* La acción no va a estar ya guiada inevitablemente por el estímulo, sino por la meta elegida. *Tercer acto de decisión: entregar el control de la acción a metas inmediatas o a metas a largo plazo, a valores emocionalmente sentidos o a valores pensados, al sistema “hot” (emocional) de tomar decisiones o al sistema “cool” (racional).*
5. *Inicio de la acción.* Un cosa es elegir una meta (adelgazar mediante una dieta), y otra iniciar el plan. Los psicólogos han detectado niños con gran dificultad de iniciar la tarea. Por ejemplo, los procrastinadores. *Cuarto acto de decisión: iniciar la acción o aplazarla.*
6. *Mantenimiento del esfuerzo.* No basta con elegir una meta, no basta con iniciarla: hace falta mantener es esfuerzo. *Quinto acto de decisión: perseverar o desistir.* El aplazamiento de la gratificación, la determinación (*grit*) forman parte de esta función.
7. *Memoria de trabajo.* Se denomina así la activación de la zona de la memoria a largo plazo que tiene que ver con la meta en curso. A partir de ella pueden establecerse modos de resolver los problemas que plantean. Bargh indica que cuando se elige una meta se activan automáticamente sistemas operativos para realizarla (*Pediatría Integral 2012 a*), pero también hay mecanismos voluntarios para hacerlo.
8. *Regulación emocional.* Capacidad de regular las emociones para ponerlas al servicio de la meta a conseguir o, al menos, para evitar que obstaculicen el proceso. Puede hacerse eligiendo la situación, cambiándola, dirigiendo la atención, reestructurando cognitivamente el significado del estímulo, modulando la respuesta (Ochsner y Gross, 2007).
9. *Elección de estrategias para alcanzar el objetivo, y cambiarlo si es necesario a lo largo del proceso.* Esto exige flexibilidad. Su falta produce rigidez en el comportamiento, conductas rutinarias. Su patología serían las conductas de perseverancia patológica o inercia comportamental.
10. *Metacognición.* Se ocupa de monitorizar la actividad, comprobar si se está dirigiendo a la meta, analizar los procesos.

Esta teoría (TEI) permite interpretar una parte importante de las patologías mentales. Las alucinaciones, los trastornos obsesivos compulsivos, o las depresiones son producto de la *inteligencia computacional*, que funciona autónomamente. Las psicoterapias intentan cambiar los esquemas subyacentes (Young et al. 2003) Los neuropsiquiatras han identificado una serie de patologías específicamente ejecutivas. Los trastornos más llamativos son: el sujeto no puede inhibir la respuesta, no puede iniciar la acción, no puede tomar decisiones, no puede mantener las metas o no puede cambiar las metas. James Russell ha estudiado el autismo como desorden ejecutivo, y

Russell A. Barkley, uno de los más reputados investigadores en TDAH, considera que forma parte de una patología más amplia de las funciones ejecutiva. En España, hay un grupo de neurólogos de gran nivel especializados en este tema: Javier Tirapu, Alberto García Molina, Marcos Ríos, Alfredo Ardila, Pilar Luna-Lario y otros más (Tirapu, 2012).

### Formulaciones de la teoría ejecutiva de la inteligencia

De forma más o menos completa, el modelo dual de la inteligencia (inteligencia computacional/generadora e inteligencia ejecutiva) es aceptada por muchos investigadores. Ulric Neisser afirmaba, “es difícil imaginar un sistema explicativo que no distinga entre una *memoria* que guarda los conocimientos y un agente o *procesador* que de alguna manera la utilice”. Por su parte, Tim Shallice y Donald Norman presentaron en 1986 un modelo en el que distinguen un procesamiento automático y otro controlado. Frente a las conductas automáticas e involuntarias encontramos aquellas que requieren un control deliberado y consciente, como son: planear, y tomar decisiones, buscar soluciones a un problema cuando no hay una solución conocida, se dispone solo de secuencias de acción mal aprendidas o que contienen nuevos elementos, y se viven situaciones de alta complejidad y situaciones que precisan superar un hábito. Llamamos al primer nivel PDP (procesamiento distribuido en paralelo) y al superior CCD (control consciente y deliberado). Tim Shallice acaba de publicar una contundente puesta al día de sus ideas en el libro *The Organization of Mind* (Shallice, 2011). Robert J. Sternberg, de la Universidad de Yale, ex-presidente de la *American Psychological Association*, es autor de la “teoría triárquica de la inteligencia”, uno de cuyos elementos –los llamados “metacomponentes”– son las funciones ejecutivas. Merlin Donald, desde la arqueología cognitiva, ha señalado que el primer desarrollo que diferenció al *Homo sapiens* de otras especies consistió en el surgimiento de la capacidad de recuperar voluntariamente las entradas de memoria. William Power, recientemente fallecido, sostuvo que conducta intencional y control son la misma cosa. Definió el control como “la producción de resultados estables frente a factores que deberían producir inestabilidad”. Controlo mi conducta cuando mantengo estable mi plan, aunque las circunstancias exteriores cambien.

El modelo de los dos niveles ha sido propuesto también por el premio Nobel Daniel Kahneman en su obra *Pensar rápido, pensar lento*. “La mente –explica– tiene dos sistemas. El Sistema 1 opera de manera rápida y automática, con poco o ningún esfuerzo y sin sensación de control voluntario”. El Sistema 2 centra la atención en las actividades mentales esforzadas que lo demandan. Sus operaciones están a menudo asociadas a la experiencia subjetiva de actuar, elegir y concentrarse” (Kahnemann, 2012). Esta es una operación que consume gran cantidad de energía. Los sorprendentes experimentos de Roy Baumeister han demostrado concluyentemente que todas las variantes del esfuerzo voluntario –cognitivo, emocional o físico– hacen uso, al menos en parte, de un fondo compartido de energía mental. La *inteligencia ejecutiva* se encargaría de la administración de esa energía.

Antonio Damasio ha elaborado la formulación más completa hasta el presente del “modelo ejecutivo de la inteligencia”. Comenzó estudiando el córtex prefrontal y su enlace con las áreas límbicas, y ha terminado elaborando un modelo general del funcionamiento de la mente. El diseño homeostático, presente en todas las criaturas vivas, es una colección de directrices operativas que deben seguirse para que el organismo alcance sus metas. La esencia de esas líneas directrices es bastante sencilla: “Si sucede A, entonces hacer B”. Para que cierta acción se lleve a cabo de manera expeditiva y correcta tiene que haber un incentivo que favorezca un tipo de reacciones sobre las otras. Las recompensas y castigos se administran basándose en el diseño de sistemas de criterios de reacción. No surgieron de una deliberación consciente. La consciencia y, en especial, la consciencia de sí mismo supuso un aumento de la eficiencia en la conducta. “Antes de su aparición –escribe– la regulación de la vida era totalmente automática. Después de la aparición de la consciencia, la regulación de la vida conservó automatismos, pero de manera paulatina quedó bajo el influjo de deliberaciones orientadas por el sí mismo. De ahí que los fundamentos de los procesos de la consciencia sean los procesos inconscientes que se encargan de la regulación de la vida; las disposiciones ciegas que regulan las funciones metabólicas y se hallan en los núcleos del tronco encefálico y del hipotálamo; las disposiciones que se encargan de transmitir castigos y gratificaciones y que promueven impulsos, motivaciones y emociones; y el dispositivo que procesa los mapas y se encarga de elaborar imágenes en la percepción y en el recuerdo, y que puede seleccionar y editar esta clase de imágenes. La consciencia es una recién llegada en la gestión de la vida”. No se puede poner en duda el control inconsciente del comportamiento individual, del que sacamos muchas ventajas, Pero “los procesos conscientes están, en una parte sustancial y de diversas maneras, sujetos a un control y a una orientación consciente” (Damasio, 2010).

### La nueva psicología evolutiva

Damasio describe los dos niveles de la inteligencia, pero da un paso más, de extraordinaria importancia para la comprensión del desarrollo humano y de la acción educadora: evolutivamente, la *inteligencia ejecutiva* ha emergido de la *inteligencia computacional*. La capacidad de autocontrol es una creación cultural, que se transmite por la educación. Como dice Damasio “la infancia y la adolescencia del ser humano duran el desmedido tiempo que duran porque se tarda mucho en formar y capacitar los procesos inconscientes de nuestro cerebro y en crear, dentro de ese espacio cerebral inconsciente, una forma de control que, de manera más o menos fiable, pueda actuar de acuerdo a metas e intenciones conscientes”. Para Patricia Churchland, esa lenta formación puede describirse como el proceso de transferencia de parte del control consciente a un servidor inconsciente. Antonio Damasio hace una observación más: el propio individuo puede dirigir desde su control consciente –lo que hemos llamado *inteligencia ejecutiva*– la construcción de su maquinaria inconsciente, de la que procede. La inteligencia produce cosas que cambian la propia inteligencia. Eso sucedió con el lenguaje y, en general, con la cultura. Y sucede también cada vez que proyectamos

nuestra vida. Como señaló Norman Doidge, el cerebro se construye a sí mismo. Es lo que he llamado “el bucle prodigioso” (Marina 2012 a).

Estos hechos obligan a reformular la psicología evolutiva, que durante decenios siguió el camino abierto por el genial Jean Piaget, que se ocupó sólo del desarrollo cognitivo. Bärbel Inhelder, su gran colaboradora, tuvo que reconocer que los sistemas de evaluación y de control, que son particularmente importantes, fueron descuidados por Piaget (Inhelder, 1996). Por ello, cada vez ha ido adquiriendo más relevancia la obra de Lev Vigotsky, que interesado por la acción y por los sistemas de control del comportamiento, estudió la función reguladora del lenguaje. Su discípulo, el eminente neurólogo Alexander Luria, fue uno de los primeros en hablar de “cerebro ejecutivo”. El desarrollo infantil no se relaciona ya sólo con la evolución cognitiva, sino con la evolución de los procesos de autocontrol. L. Alan Sroufe, un especialista en el desarrollo emocional del niño, escribe: “La tarea que ocupa los primeros años del niño es el paso de la regulación diádica (entre el niño y su cuidador) a una autorregulación del afecto” (Sroufe, 1996).

Durante los primeros años de vida, el niño parece vivir en un tiempo presente reaccionando solamente a estímulos que se encuentran en su alrededor inmediato, y es posteriormente cuando es capaz de representar estímulos del pasado, planear el futuro y representar un problema desde distintas perspectivas, lo que le permite escoger soluciones apropiadas). Esta capacidad para planear y solucionar problemas constituye probablemente el inicio de las funciones ejecutivas. Diamond ha mostrado que el niño es capaz de inhibir respuestas automáticas al año de edad (Diamond, 2007). La planificación comienza a los tres años. Entre 3 y 5 años es capaz de anticipar dos o tres movimientos en el test de la Torre de Hanoi. La flexibilidad, es decir, la capacidad de cambiar de estrategias aparece entre 3 y 5 años. La plenitud de las funciones ejecutivas se alcanza con la maduración de los lóbulos frontales, que acontece a lo largo de la adolescencia.

### El aprendizaje de las funciones ejecutivas

La importancia de desarrollar bien las funciones ejecutivas, tanto desde el punto de vista personal como social, hace imprescindible la elaboración de una pedagogía adecuada. ¿Cómo pueden enseñarse, en qué momento, de qué manera? En los programas educativos de la Universidad de Padres *on-line* hemos incluido lo que hasta este momento sabemos. Mischel y su equipo de la Universidad de Oregón comprobaron que niños de cuatro a seis años, tras cinco sesiones de 40 minutos practicando juegos de ordenador especialmente diseñados para demandar atención y control, no sólo mejoraban el control ejecutivo, sino que también mejoraban las puntuaciones en test no verbales de inteligencia y la mejora se mantenía. Otra investigación realizada por el mismo grupo identificó genes específicos que estaban implicados en el control de la atención, y mostró que los métodos de crianza también afectaban a estas capacidades, y también la estrecha relación entre la capacidad de los niños para controlar la atención y su capacidad para controlar las emociones (Rueda et al. 2005).

Se han elaborado muchos programas eficaces para el aprendizaje de la atención, de las actividades planificadoras, de la organización del tiempo, de la gestión de las emociones, de la capacidad para soportar el esfuerzo. Se ha demostrado la importancia de fijar límites al niño para fomentar el aprendizaje del autocontrol (*Psicología Integral 2013 b*). Mary Hohman ha elaborado el programa High/Scope para ayudar a los niños en el aprendizaje del proceso de planificación. Russell Barkley, un gran especialista en déficit de atención e hiperactividad, trata estos problemas como fallos en las funciones ejecutivas. Pierre-Paul Gagné propone un método para fomentar aprender a inhibir el impulso; lo mismo hace Meichenbaum con el entrenamiento en autoinstrucciones y el fortalecimiento del habla interior; Seligman pone en práctica, en la Universidad de Pensilvania, un programa para fortalecer la resiliencia; Peg Dawson y Carmen Pellicer para desarrollar la metacognición en el aula; Gottman y Davidson trabajan en la regulación afectiva; Donald Siegler sobre “Mindfulness”, la educación de la atención; Curwin propone una didáctica de la responsabilidad; Angela Lee Duckworth y Alain Caron trabajan sobre el aprendizaje de la perseverancia. De parte de estas aplicaciones prácticas he hablado en *La inteligencia ejecutiva* (Marina, 2012 b) y espero poder seguir informando aquí de los avances que se vayan produciendo. Creo que se avecina una época transcendental para la educación, y sería estupendo que *Pediatría Integral* participara en ella.

## Bibliografía

- (2011 a). El temperamento. *Pediatr Integral*. 2011; XV(3): 267-70.
- (2011 b). La educación del cerebro. *Pediatr Integral*. 2011; XV(5): 473-7.
- (2011 c). La motivación. *Pediatr Integral*. 2011; XV(6): 599-602.
- (2011 d, f). Las funciones ejecutivas del cerebro. *Pediatr Integral*. 2011; XV(7): 702-5.
- (2011 e, g). La educación de los sistemas ejecutivos. *Pediatr Integral*. 2011; XV(8): 794-6.
- (2011 h). Memoria y aprendizaje. *Pediatr Integral*. 2011; XV(10): 978-80.
- (2012 a). La educación del inconsciente. *Pediatr Integral*. 2012; XVI(7): 574-7.
- (2012 b). Los hábitos, clave del aprendizaje. *Pediatr Integral*. 2012; XVI(8): 662.e1-e4.
- (2012 c). Resiliencia y vulnerabilidad. *Pediatr Integral*. 2012; XVI(9): 723-7.
- (2013 a). Valores y virtudes. *Pediatr Integral*. 2013; XVII(3): 222-4.
- (2013 b). Límites, disciplina, castigos. *Pediatr Integral*. 2013; XVII(7): 520-4.
- Damasio A.Y el cerebro creó al hombre. Barcelona: Destino; 2010.
- Diamond A, Barnet WS, Thomas J, Munro S. Preschool Program Improves Cognitive Control. *Science*. 2007; 318.
- Fonagy P, Target M. Early intervention and the development of self-regulation. *Psychoanalytic Quarterly*. 2002; 22: 307-35.
- Goleman D. La inteligencia emocional. Barcelona: Kairós; 1992.
- Goleman D. Focus. Barcelona: Kairós; 2013.
- Inhelder B. Los senderos de los descubrimientos del niño. Barcelona: Paidós; 1996.
- Kahnemann D. Pensar rápido, pensar despacio. Barcelona: Debate; 2012.
- Llinás R. El cerebro y el mito del yo. Cambridge: MIT Press; 2001.
- Marina JA. El bucle prodigioso. Barcelona: Anagrama; 2012a.
- Marina JA. La inteligencia ejecutiva. Barcelona: Ariel; 2012 b.
- Moffit TR, et al. A gradient of childhood self-control predicts health, wealth, and public safety. 2010. [www.pnas.org](http://www.pnas.org)
- Ochsner KN, Gross JJ. Thinking Makes it So. En: Baumeister RF, Vohs KD. *Handbook of Self-Regulation*. Nueva York: The Guildford Press; 2007.
- Rueda MR, et al. Trining, Maturation, an Genetic Influences on Development of executive attention. *PNAS* 2005; 192: 14931-6.
- Schmeichel BJ, Baumeister RF. Self-Regulatory Strengths. En: Baumeister RF, Vohs KD. *Handbook of Self-Regulation*. Nueva York: The Guildford Press; 2007.
- Skinner BF. Ciencia y conducta humana. Barcelona: Fontanella; 1970.
- Sroufe LA. Emotional development. Cambridge (Mass): Cambridge University Press; 1996.
- Stenberg RJ, Wagner RK. Practical Intelligence. Nueva York: Cambridge University Press; 1986.
- Shallice T, Cooper R. The Organization of Mind. Nueva York: Oxford University Press; 2011.
- Tirapu J, et al. Neuropsicología de la corteza prefrontal y las funciones ejecutivas. Barcelona: Viguera; 2012.
- Tough P. How Children Succeed. Boston: Houghton Mifflin Harcourt; 2012.
- Young JE, Klosko JS, Weishaar ME. Schema Therapy. Nueva York: The Guildford Press; 2003.



## XXVII Congreso SEPEAP

Queridos compañeros/as:

Entre los días 17 y 19 de octubre se celebró en la ciudad de Las Palmas de Gran Canaria el XXVII Congreso Nacional de la Sociedad Española de Pediatría Extrahospitalaria y de Atención Primaria (SEPEAP).

A pesar de la distancia que separa nuestra ciudad de la Península Ibérica acudieron al mismo más de 700 pediatras de toda España, y casi 100 ponentes (incluyendo a los moderadores).

Aparte de las sesiones propias del Congreso, cabe destacar la exposición de más de 200 pósters y comunicaciones orales, la mayoría de ellos presentadas por residentes de pediatría que, con su actitud y entusiasmo, contribuyeron a un mayor dinamismo del Congreso.

Tanto las sesiones científicas como los talleres tuvieron una asistencia muy alta por parte de los congresistas, lo cual nos satisface, pues pensamos que refleja el interés por los temas elegidos.

El programa científico del Congreso tuvo un marcado componente social, lo cual no deja de ser un reflejo de la situación que vive nuestro país y que afecta, de manera directa e indirecta, a la población infantil. Dentro de este marco se desarrollaron la Mesa Redonda Profesional: “Aspectos legales en la atención al niño y al adolescente”, donde se abordaron diferentes supuestos muy relacionados con nuestra labor diaria, en concreto, con nuestros adolescentes en el contexto de las relaciones sexuales, la anticoncepción de emergencia o la interrupción voluntaria del embarazo desde el punto de vista legal y otros aspectos de gran interés, como el concepto de “menor maduro”. El seminario de “Transexualidad”, un tema tan desconocido como tabú para algunos estamentos de nuestra sociedad, nos dio el conocimiento y las bases para asistir de manera correcta a estos niños y niñas. La Mesa Redonda Simultánea de “Coordinación interinstitucional ante el Maltrato Infantil” nos recordó la importancia del pediatra en la detección precoz de esta lacra social y la obligación de comunicar cualquier sospecha a las autoridades competentes,

y destacó el valor de una adecuada actuación coordinada entre las diferentes instituciones que intervienen en la protección al menor. Las sesiones sobre pediatría social se cerraron con la Mesa Redonda Plenaria: “Violencia Ascendente. Nuevas morbilidades en Pediatría”, donde pudimos comprobar lo cambiante de esta problemática que no hace sino crecer día a día, y descubrir los nuevos modelos de violencia de los hijos hacia los padres, con más de 9.000 denuncias de padres en este sentido durante el año 2012 en nuestro país.

Los seminarios hablaron de “Lactancia Materna”, alimentación ideal para el lactante y de la que siempre se aprende algo nuevo y de “Insomnio Infantil”, que tuvo como colofón la presentación del Consenso Nacional del Uso de la Melatonina en Niños y Adolescentes”.

En las Mesas Redondas Simultáneas se abordaron las “enfermedades inmunoprevenibles emergentes”, con especial énfasis a los brotes de tos ferina y sarampión, muy relacionado este último con la acción de los grupos anti-vacunas; “Ginecología de la Adolescencia” nos aclaró muchos aspectos relacionados con la patología ginecológica de este periodo y nos expuso de manera práctica los diferentes métodos anti-conceptivos disponibles; en el “Seguimiento del Prematuro desde Atención Primaria” se repasaron los controles a realizar a estos, nuestros “más pequeños pacientes”.

La otra “Mesa Redonda Plenaria” del Congreso trató sobre “Medicina Deportiva en el niño y el Adolescente”, en la que se abordaron aspectos como el sobre entrenamiento de nuestros niños y niñas y el uso intencionado para aumentar el rendimiento de las mal llamadas bebidas energéticas y sus efectos nocivos para la salud.

Las Controversias sobre “Vacunación de la Gripe Estacional: Universal vs Grupos de Riesgo” y “Alimentos saludables: *Fast Food* vs Dieta Mediterránea”, expuestas con gran rigor científico por los ponentes, nos ofreció un intenso debate posterior.

A todo ello hay que unir el “Encuentro con el experto”, donde el Dr. Gottfried Huss nos mostró los indicadores de calidad en la asistencia de Pediatría de Atención Primaria en Europa.



Figura 1.



Figura 2.

Los talleres volvieron a ser la parte más demandada por los congresistas, dado su carácter dinámico y eminentemente práctico. Los trece talleres distintos desarrollados en el Congreso abordaron temas tan dispares como: ecografía práctica para el pediatra de Atención Primaria, visualización del fondo de ojo en pediatría y utilización del retinógrafo, atención inicial al trauma pediátrico, redes sociales, inteligencia emocional para pediatras, asma infantil, la comunicación, la atención al niño viajero internacional, radiología, exploración neurológica del recién nacido, simulación médica avanzada, acceso vascular y vía intraósea y, quizás el que más curiosidad despertaba, de defensa personal.

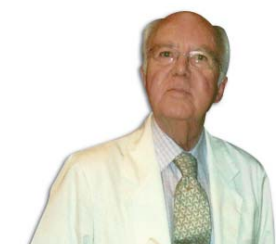
Para que todo esto haya sido posible hemos contado con la confianza de la Junta Directiva de SEPEAP, el trabajo y dedicación del Comité Organizador y Científico, el apoyo de la Industria Farmacéutica y, por su puesto, con el trabajo y el conocimiento de todos los ponentes y moderadores; y, como no, a todos los compañeros y compañeras que han participado con su asistencia activa en las sesiones y muchos de ellos sus aportaciones científicas a través de sus comunicaciones al Congreso. ¡Muchas gracias!

El Comité Organizador espera que este Congreso en Las Palmas de Gran Canaria haya colmado las expectativas de todos los asistentes, y que la “impronta isleña” y el cariño con el que hemos desarrollado el intenso trabajo desde el día en que nos fue concedido el honor de organizar el XXVII Congreso de la SEPEAP haya servido para que guarden un grato recuerdo de un congreso diferente.

Un fuerte abrazo.

Ángeles Cansino Campuzano  
Presidenta del Comité Organizador

## Crítica de libros



Carlos Marina  
Pediatra y Médico Puericultor  
del Estado



### DECÁLOGO DE SALUD INFANTIL

Sociedad de Pediatría de Madrid y Castilla-La Mancha  
(1913-2013)

Con el aval de Madrid Salud (Ayuntamiento de Madrid) 2013

El pasado 16 de octubre de 2013 tuvo lugar un entrañable e inolvidable aniversario: el **centenario** de la creación de la SOCIEDAD DE PEDIATRÍA DE MADRID Y CASTILLA-LA MANCHA (1913-2013). Estamos citando a la primera Sociedad de Pediatría de España, dedicada desde su ya centenario inicio a la más rigurosa Formación Continuada del Pediatra. Gran emoción para todos los Pediatras madrileños de este Siglo XXI. Cien años de actividad científica ininterrumpida a favor de la salud del niño y del adolescente constituyen motivo de justificada satisfacción y reconocido orgullo.

Por feliz iniciativa de la actual Junta Directiva de la Sociedad, presidida por el Dr. José García-Sicilia, se edita, dentro de los actos conmemorativos del evento, el libro que comentamos dirigido a padres, familiares, educadores y cualquier otro profesional implicado en el cuidado del niño. El **Decálogo de Salud Infantil** supone un enorme y ambicioso esfuerzo divulgativo destinado –en palabras del Presidente de la Sociedad– a “desmitificar muchos atavismos erróneos sobre el cuidado de nuestros hijos y ofrecer procedimientos actualizados para una serie de situaciones que, con más frecuencia, amenazan el desarrollo saludable de la población infantil”.

En 120 páginas de amena y fluida lectura se exponen, en 10 amplias secciones, un total de 78 situaciones o problemas –de más habitual presentación en niños y adolescentes– con su correspondiente y actualizada solución, siempre en un lenguaje claro y didáctico, al alcance del variado tipo de lectores interesados. Este pequeño gran libro está destinado a tener una enorme difusión entre los pediatras –como profesionales encargados de su recomendación– y entre el amplio sector de población a quien está especialmente dirigido.

El autor de este comentario, que tuvo el honor de presidir esta Sociedad de Pediatría entre los años 1995 a 2001, se une de todo corazón a tan entrañable Centenario.

## Visita nuestra web

Director: Dr. A. Redondo Romero



www.sepeap.org



A través de nuestra Web puedes encontrar:

- Información de la Agencia Oficial del Medicamento.
- Criterios del Ministerio de Sanidad y Consumo sobre la valoración de méritos para la fase de selección de Facultativos Especialistas de Área.
- Puedes bajar los CD-ROM de los Congresos Nacionales de la SEPEAP.
- Puedes acceder a los resúmenes de los últimos números de *Pediatría Integral*.
- También puedes acceder a los números anteriores completos de *Pediatría Integral*.
- Información sobre Congresos.
- Informe sobre Premios y Becas.
- Puedes solicitar tu nombre de usuario para acceder a toda la información que te ofrecemos.
- Ofertas de trabajo.
- Carpeta profesional.
- A través de nuestra Web tienes un amplio campo de conexiones.

**Nuestra web: [www.sepeap.org](http://www.sepeap.org) ¡Te espera!**

## Pediatría Integral

### Volumen XVII, Número 7

#### "Oftalmología"

Editorial

*M.I. Hidalgo Vicario, P.J. Rodríguez-Hernández*

1. Patología congénita de la vía lacrimal y patología palpebral  
*A. Trueba Lawand*
2. El ojo rojo en Pediatría  
*A. Clement Corral, S. Clement Corral, I. Valls Ferrán, M.L. Andrés Domingo, C. Jiménez Serrano*
3. Detección precoz de los trastornos de refracción  
*I. Valls Ferrán, A. Clement, C. Jiménez*
4. Estrabismo y ambliopía  
*M.M. Merchante Alcántara*
5. Traumatismos oculares  
*J. Casanovas i Gordó, V. Martín Gómez*  
*Brújula para Educadores*  
Límites, disciplina, castigos. *J.A. Marina*  
*El Rincón del Residente*  
Caso Clínico MIR. Haz tu diagnóstico  
Varón con cefalea y diplopía  
*C.D. Grasa Lozano, M.E. Oros Milián, R. Lapuente Monjas, M.M. Ballesteros García, M.A. Zafra Anta*  
*De Interés Especial*  
Acoso a través de Internet  
*M.A. Salmerón Ruiz, F. Campillo i López, J. Casas Rivero*

### Volumen XVII, Número 8

#### "Alergia"

Editorial

*F. Álvarez García*

1. Prevención de las enfermedades alérgicas  
*S. Nevot Falcó, C. Gómez Galán*
2. Alergia a proteínas de leche de vaca  
*S. Lapeña López de Armentia, D. Naranjo Vivas*
3. Rinoconjuntivitis alérgica  
*F. Muñoz López*  
*Regreso a las Bases*  
Metodología diagnóstica en alergia infantil  
*M. Fernández-Benítez*  
*El Rincón del Residente*  
*Imagen en Pediatría Clínica. Haz tu diagnóstico*  
*M. González Gallardo, M. Triana Junco, M.A. Molina Gutiérrez*  
*A Hombros de Gigantes.*  
*+Pediatri@*  
*D. Gómez Andrés*  
*De Interés Especial*  
Documento de consenso sobre etiología, diagnóstico y tratamiento de la sinusitis  
*L. Martínez Campos, R. Albañil Ballesteros, J. de la Flor Bru, R. Piñeiro Pérez, J. Cervera, F. Baquero Artigao, S. Alfayate Miguélez, F. Moraga Llop, M.J. Cilleruelo Ortega, C. Calvo Rey*

## Temas de los próximos números

### Volumen XVII, Número 10

#### "Pediatría social"

1. El hijo de padres separados  
*P. Castells Cuixart*
2. Adopción y acogimiento familiar  
*C. Martínez González*
3. Impacto de las tecnologías de la información y la comunicación  
*H. Paniagua Repetto*
4. El maltrato y el abuso sexual infantil en Atención Primaria de salud. Los pediatras: parte del problema y parte de la solución  
*F. Domingo-Salvany*
5. Valoración inicial del niño inmigrante  
*V. Fumadó Pérez*

### Volumen XVIII, Número 1

#### "Patología infecciosa"

1. Fiebre sin foco  
*C. Luaces i Cubells*
2. Fiebre de origen desconocido  
*F. Baquero Artigao, L. Escosa García*
3. Diagnóstico diferencial de los exantemas en la infancia  
*J.C. Silva Rico*
4. Test de diagnóstico microbiológico rápido en la consulta de pediatría de AP  
*J. de la Flor i Brú*

## **MADRID** · **Sábado 25 de enero de 2014**

Horario: desde las 9 h a las 19,15

Lugar: Hotel Meliá Castilla

### **TALLERES (se podrá asistir a 3 diferentes)**

- Interpretación rápida del EKG
- Uso de los dispositivos de inhalación y la espirometría
- Guía de sedoanalgesia para procedimientos diagnóstico-terapéuticos
- Evaluación de problemas del neurodesarrollo mediante casos clínicos
- Simulación médica avanzada

### **SESIONES TEÓRICAS SIMULTÁNEAS**

- Controversias actuales en nutrición infantil
- Dermatología infantil: de la imagen al diagnóstico y tratamiento



## **BARCELONA** · **Sábado 22 de noviembre de 2014**

- Se ofrecerán cafés y comida de trabajo
- Asistencia certificada por la Sociedad Española de Pediatría Extrahospitalaria y Atención Primaria
- Información en el Estand de la SEPEAP en el Congreso de Las Palmas 2013 y a través de la Secretaría Virtual de la SEPEAP ([sepeap.org](http://sepeap.org))
- Desde el mes de noviembre se podrá confirmar la asistencia y recibir el programa completo



**sepeap**  
Sociedad Española de Pediatría  
Extrahospitalaria y Atención Primaria



**FUNDACIÓN PRANDI**  
DE PEDIATRÍA EXTRAHOSPITALARIA

# Curso Intensivo **MIR** de la **SEPEAP**



**MADRID**

Sábado  
25 Enero 2014

**BARCELONA**

Sábado  
22 Noviembre 2014

Secretaría:

**GRUPO PACIFICO**  
The power of meeting

Marià Cubí, 4 · 08006 Barcelona  
T. 932 388 777 · F. 932 387 488

Inscripciones: [www.sepeap.org](http://www.sepeap.org)