

Interpretación de las pruebas alérgicas: pruebas cutáneas e inmunoglobulina E específica

TERESA TORAL^a Y LUIS MORAL^b

^aServicio de Pediatría. Hospital General de Elda. Alicante.

^bServicio de Pediatría. Hospital Vega Baja. Orihuela. Alicante. España.

tere_toral@terra.es ; lmoralg@coma.es

En general, la enfermedad alérgica se inicia con la exposición de un individuo genéticamente predispuesto a antígenos ambientales (alérgenos) que estimulan la producción de anticuerpos específicos tipo inmunoglobulina E (IgE); este proceso se denomina sensibilización. Cuando el individuo sensibilizado se pone de nuevo en contacto con el alérgeno, se produce una liberación de mediadores por parte de los mastocitos que da lugar a los síntomas clínicos.

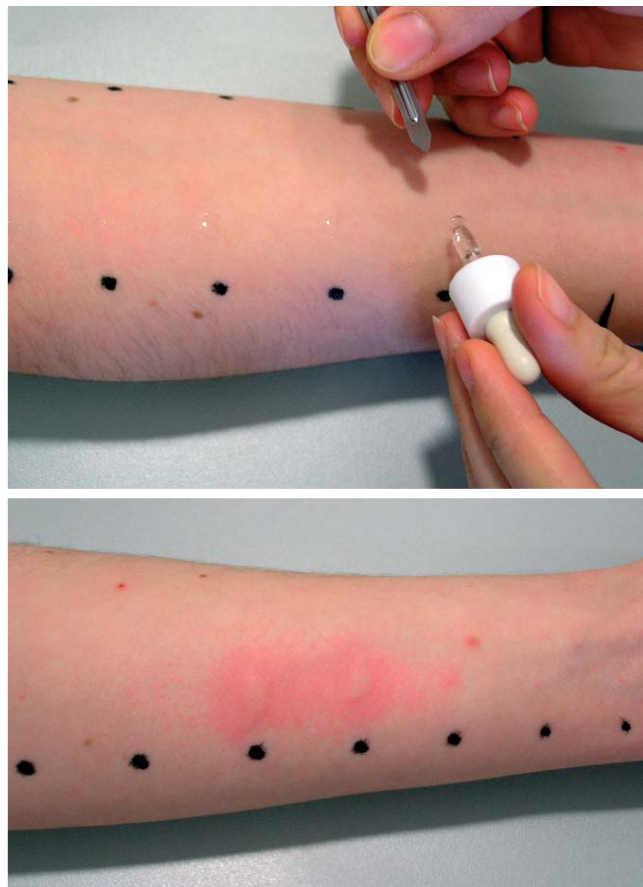
Con frecuencia, los síntomas de las enfermedades alérgicas en los niños son indistinguibles de los de otras enfermedades comunes en la edad pediátrica. Para su diagnóstico se precisa, además de una cuidadosa anamnesis y exploración física, la realización de pruebas complementarias, que van encaminadas a detectar IgE específica frente a un alérgeno, es decir, a identificar la sensibilización y conocer el alérgeno desencadenante o responsable de los síntomas. Con ello, podremos tomar decisiones en cuanto al tratamiento, fundamentalmente recomendar normas de evitación del alérgeno o, en casos seleccionados, indicar inmunoterapia.

Las pruebas diagnósticas para detectar sensibilización que se utilizan habitualmente en la clínica son las pruebas cutáneas y la determinación en sangre de IgE específica.

Pruebas cutáneas

Constituyen la exploración alergológica de primera línea para confirmar o descartar la presencia de anticuerpos IgE específicos (sensibilización). Pueden realizarse mediante punción de la piel con una lanceta (prueba de punción o *prick test*) o mediante intradermorreacción.

La prueba de punción es el método más sensible, fácil, barato y rápido para el diagnóstico de la sensibilización^{1,2}. Consiste en la colocación en la piel, generalmente en la superficie flexora del antebrazo o en la espalda, de varias gotas que contienen los extractos alérgicos a estudiar, manteniendo al menos 2 cm de distancia entre ellas. A continuación se punciona ligeramente la piel a través de las gotas con una



Puntos clave

- La historia clínica es el primer paso en el diagnóstico de las enfermedades alérgicas. Las pruebas complementarias permiten confirmar la etiología alérgica e identificar el alérgeno responsable.
- El objetivo de la identificación del alérgeno responsable de los síntomas del paciente es evitar la exposición a él o, en casos seleccionados, indicar inmunoterapia específica.
- Tanto las pruebas cutáneas como la determinación en sangre de inmunoglobulina E específica sólo indican sensibilización y deben interpretarse siempre en relación con la historia clínica.
- Las pruebas cutáneas, cuando están correctamente realizadas, son el procedimiento de elección para el diagnóstico de las enfermedades alérgicas.
- Con el perfeccionamiento de las técnicas de laboratorio, la determinación en sangre de inmunoglobulina E específica puede ser útil en determinadas circunstancias.

lanceta. Debe incluirse siempre un control positivo (histamina) y un control negativo (suero fisiológico o conservante de las soluciones para extractos alérgicos). El control positivo permite comparar con el resto de positividades y detectar la supresión de reactividad en pacientes que toman antihistamínicos; el control negativo valora la reactividad no específica de la piel. Al cabo de 15-20 min se mide la reacción con una regla milimetrada y se registran el diámetro mayor y el transversal de la pápula y el eritema². Se considera que la prueba es positiva cuando el tamaño de la pápula es igual o superior a 3 mm.

Es el mejor método para el estudio de la sensibilización alérgica y prácticamente está exento de riesgos, pero también tiene inconvenientes, ya que está sujeto a circunstancias³ que pueden interferir en su resultado (tabla 1). Antes de su realización, debe suspenderse la toma de antihistamínicos durante un tiempo variable, en general entre 3 y 7 días. No es necesario suspender los corticoides orales⁴. Es importante que la técnica la realice personal entrenado y siempre la misma persona para garantizar la reproducibilidad del resultado.

Para su realización deben utilizarse extractos estandarizados, es decir, que contengan todos los alérgenos relevantes con una potencia estable. Mientras que los extractos para alérgenos inhalantes son de gran calidad, los alérgenos alimentarios pueden perder epítomos importantes durante su fabricación o su almacenamiento, por lo que en ocasiones puede ser preferible puncionar el alimento con la lanceta y posteriormente puncionar la piel (técnica de *prick by prick*).

La *intradermorreacción* consiste en la inyección intradérmica de 0,02-0,05 ml del extracto alérgico y la lectura en 15-20 min de la reacción. Se considera positiva si el diámetro de la pápula es igual o superior a 5 mm². Es una técnica más sensible pero menos específica que la prueba de punción, con mayor proporción de falsos positivos. Además, está asociada con reacciones adversas hasta en un 2% de los casos. Está indicada en el estudio de la alergia a fármacos y a veneno de himenópteros, pero no se utiliza, en general, para el estudio de la alergia respiratoria o la alergia a alimentos.

Tabla 1. Factores que modifican la respuesta cutánea

Localización de la punción: espalda, más reactiva que el antebrazo
Edad: menor reactividad en lactantes
Ritmo circadiano: menor reactividad por la mañana
Variaciones estacionales: mayor reactividad tras la estación polínica
Ingesta de fármacos: antihistamínicos, antidepresivos tricíclicos
Inmunoterapia específica: menor reactividad cutánea
Otros: habilidad del técnico, tipo de extracto, profundidad de la punción

Interpretación de las pruebas cutáneas

Es importante remarcar que una prueba cutánea positiva sólo indica sensibilización y debe interpretarse siempre en relación con la historia clínica. Una persona sensibilizada a un alérgeno puede no sufrir ninguna enfermedad o síntoma al ponerse en contacto con él. En estos casos la prueba positiva puede ser la manifestación de una alergia latente y podría predecir la aparición futura de rinitis y asma^{5,6}.

En general, la presencia de una prueba cutánea negativa predice con bastante probabilidad la ausencia de reacción adversa frente al alérgeno en cuestión. La positividad de una prueba cutánea en un paciente sintomático debe interpretarse cuidadosamente en relación con la historia clínica y, si hay dudas de la implicación del alérgeno en los síntomas, debe efectuarse una prueba de provocación.

Determinación sérica de IgE específica

La determinación en sangre de IgE específica se inició en 1974, cuando el laboratorio Pharmacia (Upsala, Suecia) comercializó un test que se denominó RAST (Radioalergosorbent test), que posteriormente se perfeccionó con la tecnología inmunoCAP (Pharmacia CAP System, 1992) y hoy se considera el método de referencia para la medición de IgE específica⁷.

Es una técnica de inmunoanálisis con una fase sólida, que consiste en una estructura tridimensional de celulosa, a la que va unida de manera covalente el alérgeno estandarizado. La fase sólida se pone en contacto con el suero del paciente, cuya IgE reaccionará con el alérgeno. Para poner de manifiesto la reacción antígeno-anticuerpo se añade una mezcla de anticuerpos anti-IgE marcados, que reaccionan con la IgE unida al alérgeno; después de una incubación, los anti-IgE marcados no unidos se eliminan. Se mide la reacción y se compara con una curva de referencia de IgE estándar de la Organización Mundial de la Salud, lo que permite su cuantificación entre 0,34-100 kU/l⁸⁻¹¹.

En la actualidad el sistema está automatizado, lo que minimiza la aparición de errores, y se dispone de más de 400 alérgenos estandarizados para su estudio. Valores inferiores a 0,35 kU/l indican ausencia de anticuerpos específicos en el suero. Tradicionalmente se ha considerado que la determinación sérica de IgE específica es menos sensible que la prueba de punción. Sin embargo, con las nuevas técnicas de medición de IgE específica se han demostrado sensibilidad, especificidad y valores predictivos similares para ambos métodos¹².

La determinación en sangre de IgE específica puede ser preferible a la realización de las pruebas cutáneas en algunas circunstancias¹ (tabla 2).

Interpretación de los resultados de IgE sérica específica

Al igual que las pruebas cutáneas, la presencia de IgE específica en sangre frente a un alérgeno indica tan sólo sensibilización. Su cuantificación no es necesaria cuando la historia clínica es concordante con la presencia de pruebas cutáneas positivas; sin embargo, puede ser útil en algunas circunstancias.

En el estudio de alergia a alimentos, a mayor concentración de IgE específica para un determinado alimento, mayor probabilidad de que el paciente desarrolle síntomas cuando ingiere dicho alimento, y se ha demostrado que con la restricción dietética los valores de IgE específica al alimento disminuyen. Varios estudios¹³⁻¹⁶ han relacionado las concentraciones de IgE específica a diferentes alimentos con la aparición de síntomas tras su ingesta en niños alérgicos. Dichos estudios han permitido establecer unas concentraciones de IgE específica con un valor predictivo positivo y negativo muy alto para diferentes alimentos, y en la práctica pueden evitar un gran número de provocaciones orales. Concentraciones bajas de IgE específica no excluyen completamente la posibilidad de reaccionar con un alimento y, por tanto, la provocación oral con el alimento debe hacerse siempre en un medio que permita tratar rápidamente una posible reacción alérgica grave.

La presencia de IgE específica a alimentos puede tener valor en la predicción del desarrollo de enfermedad alérgica. Se ha demostrado relación entre la presencia de IgE específica a algún alimento, fundamentalmente huevo, con la aparición posterior de IgE específica a alérgenos inhalantes¹⁷⁻¹⁹.

Tabla 2. Circunstancias en que puede ser preferible la determinación de inmunoglobulina E sérica específica a las pruebas cutáneas

Paciente con dermatofitosis importante o eccema generalizado
Cuando no se puede suspender la medicación que altera la lectura de las pruebas cutáneas
Paciente no colaborador con alteraciones físicas o mentales
Estudio de la reactividad cruzada entre veneno de insectos
Cuando la historia clínica indica un riesgo alto de anafilaxis si se realizan pruebas cutáneas
Cuando un alérgeno no está disponible como extracto para prueba cutánea

Tabla 3. Comparación de las ventajas de las pruebas cutáneas y de la inmunoglobulina E (IgE) sérica específica

Pruebas cutáneas	IgE sérica específica
Mayor sensibilidad	No hay riesgo de reacción alérgica
Mayor selección de alérgenos	No hay influencia por fármacos
Resultados inmediatos	No hay influencia por enfermedad de la piel
Más rápida y barata	Más fácil de controlar la calidad

Dado que la sensibilización a inhalantes es un factor de riesgo para la aparición de asma, la instauración de medidas ambientales de prevención en un niño sensibilizado a algún alimento podría ser útil para evitar la aparición posterior de sensibilización a alérgenos inhalantes.

En el estudio de alérgenos inhalantes, se ha intentado determinar los valores de IgE específica para alérgenos perennes y estacionales que permitieran diferenciar a pacientes con alergia sintomática de aquellos que presentan sensibilización asintomática^{20,21}. En la práctica clínica, concentraciones elevadas de IgE específica no indican necesariamente la relevancia clínica del alérgeno y, por ejemplo, no permiten discriminar cuál es el alérgeno clínicamente relevante en un paciente polisensibilizado, por lo que en general es necesaria la realización de una prueba de provocación.

Conclusión

Tanto las pruebas cutáneas como la determinación de IgE específica en sangre tienen como objetivo detectar la presencia de IgE específica frente a un determinado alérgeno. Por sí solas no indican que el alérgeno sea responsable de los síntomas del paciente. Deben interpretarse siempre cuidadosamente en relación con la historia clínica. Ambas pruebas presentan ventajas e inconvenientes (tabla 3), aunque el procedimiento de elección es la realización de las pruebas cutáneas por su rapidez, sencillez y bajo coste.

Bibliografía



● Importante ●● Muy importante

- Bernstein IL, Storms WW. Practice parameters for allergy diagnostic testing. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1995;75:553-625.
- Dreborg S, Frew A. Position paper: allergen standardization and skin tests. *Allergy* 1993;48(Suppl 14):48-82.
- Tripathi A, Patterson R. Clinical interpretation of skin test results. *Immunol and Allergy Clin North Am* 2001;21:291-300.
- Bousquet J, Michel FB. In vivo methods for study of allergy. Skin tests, techniques and interpretation. En: Middleton E Jr, Reed CE, Ellis EF, Adkinson NF, Yunginger JW, Busse WW, editors. *Allergy principles and practice*. 4th ed. St. Louis: Mosby, 1993; p. 573-94.
- Hagy GW, Settipane GA. Risk factors for developing asthma and allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 1976;58:330-6.
- Horak F. Manifestation of allergic rhinitis in latent-sensitized patients. A prospective study. *Arch Otorinolaryngol* 1985;242:242-9.
- Williams PB, Barnes JH, Szeinbach SL, Sullivan TJ. Analytic precision and accuracy of commercial immunoassays for specific IgE: establishing a standard. *J Allergy Clin Immunol* 2000;105:1221-30.
- Yunginger JW, Ahlstedt S, Eggleston P, Homburger H, Nelson H, Ownby D, et al. Quantitative IgE antibody assays in allergic diseases. *J Allergy Clin Immunol* 2000;105:1077-84.
- Ahlstedt S. Understanding the usefulness of specific IgE blood tests in allergy. *Clin Exp Allergy* 2002;32:11-6.
- Hamilton RG, Adkinson F. Clinical laboratory assessment of IgE-dependent hypersensitivity. *J Allergy Clin Immunol* 2003;111:S687-S701.
- Williams PB. Usefulness of specific IgE antibody tests: a progress report. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2003;91:518-24.
- Paganelli R, Ansotegui JJ, Sastre J, Lange C-E, Roovers MH, De Groot H, et al. Specific IgE antibodies in the diagnosis of atopic disease: clinical evaluation of a

- new in vitro test system, UNICAP, in six European allergy clinics. *Allergy* 1998;53:763-8.
13. Sampson HA, Ho DG. Relationship between food-specific IgE concentrations and the risk of positive food challenges in children and adolescents. *J Allergy Clin Immunol* 1997;100:444-51.
 14. Sampson HA. Utility of food-specific IgE concentrations in predicting symptomatic food allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2001;107:891-6.
 15. García Ara C, Boyano Martínez T, Díaz Pena JM, Martín Muñoz F, Reche Frutos M, Martín Esteban M. Specific IgE levels in the diagnosis of immediate hypersensitivity to cow's milk protein in the infant. *J Allergy Clin Immunol* 2001;107:185-90.
 16. Crespo JF, Pascual C, Ferrer A, Burks AW, Díaz Pena JM, Martín Esteban M. Egg white-specific IgE level as a tolerance marker in the follow up of egg allergy. *Allergy Proc* 1994;15:73-6.
 17. Nickel R, Kulig M, Forster J, Bergmann R, Bauer CP, Lau S, et al. Sensitization to hen's egg at the age of twelve months is predictive for allergic sensitization to com-
 - mon indoor and outdoor allergens at the age of three years. *J Allergy Clin Immunol* 1997;99:613-7.
 18. Zeiger RS, Heller S. The development and prediction of atopy in high-risk children: follow-up at age seven years in a prospective randomized study of combined maternal and infant food allergen avoidance. *J Allergy Clin Immunol* 1995;95:1179-90.
 19. Burr MI, Merrett TG, Dunstan FDJ, Maguire MJ. The development of allergy in high-risk children. *Clin Exp Allergy* 1997;27:1247-53.
 20. Pastorello EA, Incorvaia C, Ortolani C, Bonini S, Canonica GW, Romagnoni S, et al. Studies on the relationship between the level of specific IgE antibodies and the clinical expression of allergy. I. Definition of levels distinguishing patients with symptomatic from patients with asymptomatic allergy to common aeroallergens. *J Allergy Clin Immunol* 1995;96:580-7.
 21. Söderström L, Kober A, Ahlstedt S, De Groot H, Lange CE, Paganelli R, et al. A further evaluation of the clinical use of specific IgE antibody testing in allergic diseases. *Allergy* 2003;58:921-8.

Bibliografía recomendada

Bernstein IL, Storms WW. Practice parameters for allergy diagnostic testing. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1995;75:553-625.

Revisión de las pruebas diagnósticas más importantes en alergia, realizada por más de 30 expertos en enfermedades alérgicas e inmunología, con recomendaciones sobre su correcto uso e interpretación. Además de analizar las pruebas diagnósticas para reacciones mediadas por inmunoglobulina E, se describen las pruebas para reacciones mediadas por células, los alérgenos recomendados para su realización y se repasan las pruebas de provocación.

Host A, Andrae S, Charkin S, Díaz-Vázquez C, Dreborg S, Eigenmann PA, et al. Allergy testing in children: why, who, when and how? *Allergy* 2003;58:559-69.

Recomendaciones de la Sección Pediátrica de la Academia Europea de Alergia e Inmunología Clínica sobre las indicaciones del estudio de alergia en los niños y las pruebas diagnósticas a realizar. Se hace hincapié en la necesaria coordinación entre la asistencia primaria y la especializada.

Williams PB. Usefulness of specific IgE antibody tests: a progress report. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2003;91:518-24.

Revisión actualizada en que se repasan la historia y los progresos realizados en las técnicas de determinación de inmunoglobulina E sérica específica, el estado actual de dichas pruebas y la interpretación de sus resultados.

Yunginger JW, Ahlstedt S, Eggleston P, Homburger H, Nelson H, Ownby D, et al. Quantitative IgE antibody assays in allergic diseases. *J Allergy Clin Immunol* 2000;105:1077-84.

Revisión de la técnica de inmunoanálisis para la determinación de inmunoglobulina E específica y detallado repaso a la interpretación clínica de su cuantificación, con un apartado final en el que comparan las pruebas cutáneas con la determinación de inmunoglobulina E específica.