

Nuevas herramientas diagnósticas en alergia: utilidades en atención primaria

ISABEL MORA^a Y CARLOS A. DÍAZ-VÁZQUEZ^b

^aCentro de Salud de Infiesto. Área VI. Servicio de Salud del Principado de Asturias. Infiesto. Asturias. España.

^bCentro de Salud de Moreda. Área VII. Servicio de Salud del Principado de Asturias. Moreda. Asturias. España.
isamora@telecable.es; cadiaz@accesible.org

Las enfermedades alérgicas suponen, en su conjunto, uno de los principales problemas de salud a los que se enfrentan los sistemas sanitarios. En la Unión Europea, la prevalencia acumulada alcanza a un tercio de la población infantil, y se considera una de las principales epidemias frente a la que urgen medidas eficaces de prevención, diagnóstico y tratamiento.

A pesar de tener una base patogénica común, estas enfermedades, originadas por un mecanismo de hipersensibilidad tipo I frente a distintos alérgenos, tiene una expresión clínica muy diversa, que va desde la sensibilización asintomática hasta reacciones alérgicas mortales, pasando por un amplio espectro de síntomas respiratorios, digestivos y cutáneos, entre otros.

Ante esta realidad clínica y epidemiológica, desde una perspectiva comunitaria y de eficiencia en la utilización de recur-

sos sanitarios, la atención primaria (AP) debe tener a su alcance herramientas para realizar un diagnóstico alérgico inicial adecuado e instaurar de manera individualizada las medidas preventivas y terapéuticas oportunas.

Diagnóstico de la alergia

Múltiples estudios epidemiológicos, y muy especialmente el estudio internacional de asma y enfermedades alérgicas (ISAAC)¹⁻³, han puesto de manifiesto las enormes variaciones en la prevalencia entre países y regiones, así como la correlación que hay entre las distintas manifestaciones clínicas de la atopia entre sí (asma, rinitis, dermatitis atópica), de forma que la presencia de una manifestación alérgica aumenta el riesgo de presentar otras. España se sitúa entre los países con prevalencia media, donde destacan las amplias diferencias regionales. En el caso del asma, y según los resultados obtenidos en la fase III del citado estudio, se ha observado que la prevalencia entre los adolescentes de 13-14 años se mantiene estable respecto a los datos obtenidos en 1996, pero se ha producido un aumento de la prevalencia entre los niños de 6-7 años⁴.

Los estudios de cohortes realizados en las últimas décadas han aumentado el conocimiento sobre la epidemiología de las enfermedades atópicas, en general, y del asma, en particular. Así, el concepto de marcha atópica⁵, describe un patrón cronológico, que clínicamente comienza con dermatitis atópica, que se mantiene o no en el tiempo, y que en edades posteriores se sustituye por asma y/o rinitis alérgica. Inmunológicamente, la marcha atópica se inicia en los primeros meses de vida con sensibilización a alimentos transitoria o persistente, que evoluciona a partir de los 2 años hacia sensibilización a alérgenos inhalantes⁶⁻⁸.

La elevada prevalencia de enfermedades atópicas, el conocimiento de la relación entre sensibilización alimentaria y clínica respiratoria posterior y el valor pronóstico que tiene la demostración de anticuerpos inmunoglobulina (Ig) E específicos frente a diferentes alérgenos (aún en ausencia de clínica) aconsejan, en niños con síntomas, una estrategia de

Puntos clave

- La elevada y creciente prevalencia de las enfermedades atópicas las convierten en uno de los principales problemas de salud en la infancia.
- Es imprescindible disponer de métodos válidos para el diagnóstico de la alergia en atención primaria.
- Las pruebas diagnósticas deben tener sensibilidad y especificidad elevadas, ser poco molestas para el paciente, sencillas en su realización e interpretación y baratas.
- ImmunoCap™ Phadiatop® e ImmunoCap™ Phadiatop® Infant, pruebas de cribado inicial de sensibilización de inmunoglobulina (Ig) E mediada, mejoran el rendimiento de la determinación de IgE específicas.
- ImmunoCap™ Rapid es una herramienta prometedora de diagnóstico de la alergia IgE mediada diseñada para su uso en atención primaria.

búsqueda activa de sensibilización IgE mediada, dejando atrás definitivamente la actitud expectante del pasado, especialmente en el grupo de edad de los menores de 4-5 años. La Sección Pediátrica de la Academia Europea de Alergia e Inmunología Clínica publicó en 2003 un documento^{9,10} donde se establecen recomendaciones basadas en la mejor evidencia actualmente disponible, que puede servir de referencia a los pediatras, especialmente del primer nivel asistencial, sobre por qué, a quién, cuándo y cómo realizar estudios de alergia en niños. Aconsejan que todos los niños con posibles síntomas alérgicos, persistentes o recurrentes, así como los que necesiten tratamiento preventivo continuo, sean estudiados desde el punto de vista alergológico, independientemente de su edad. La prueba diagnóstica ideal para utilizarse en AP debe ser muy sensible y específica, fácil de realizar e interpretar, poco invasiva para el paciente, segura y de bajo coste. Las pruebas in vivo (*prick test*) constituyen una exploración de primera línea, y sus fundamentos se han publicado recientemente en ANALES DE PEDIATRÍA CONTINUADA¹¹. La determinación in vitro de IgE específica es el método de referencia, ya que permite cuantificar los valores de anticuerpos. Tanto el *prick test* como la cuantificación de IgE específica no siempre están disponibles en AP¹² o tienen un coste elevado. En este sentido, resultan de interés los métodos diagnósticos que se describen a continuación, disponibles en los últimos años en España, especialmente diseñados para el entorno de la AP.

ImmunoCap™ Phadiatop® e ImmunoCap™ Phadiatop® Infant

El Phadiatop® (Phadia AB, Upssala, Sweden) es una técnica in vitro, cualitativa, de cribado inicial, que permite detectar la presencia en una muestra de sangre venosa de anticuerpos IgE frente a una mezcla de alérgenos¹³⁻¹⁵. Ante un resultado positivo, en un segundo paso y con la misma muestra de sangre, se cuantifican las IgE específicas alérgeno por alérgeno. Si el resultado inicial es negativo, no son necesarias más determinaciones, porque la probabilidad de alergia es muy baja. Si los datos clínicos son discordantes con un resultado negativo, sería necesario cuantificar posteriormente las IgE específicas.

Ambas pruebas se diferencian por el contenido de alérgenos: Phadiatop® contiene una mezcla de los alérgenos inhalantes implicados más frecuentemente en la enfermedad alérgica en mayores de 5 años: ácaros, pólenes de árboles, arbustos, gramíneas y malezas, perro y gato. Phadiatop® Infant contiene además alérgenos alimentarios (leche de vaca, clara de huevo, cacahuete, soja, trigo, almendra y pescado/marisco) y está especialmente indicado en los menores de 5 años con dermatitis atópica, asma o rinitis persistente. Esta mezcla de alérgenos es la causa del 98% de sensibilizaciones alérgica en menores de 5 años.

Este método debe sustituir a la determinación de IgE total como prueba de cribado por su baja especificidad, ya que no resulta un marcador fiable de sensibilización, como ha demostrado el estudio APIA. Este trabajo multicéntrico, realizado en España en AP, es el más amplio de los realizados para evaluar la utilidad de Phadiatop® Infant.

En la tabla 1 se detallan los resultados respecto a las características de este método diagnóstico, obtenidos en los estudios más relevantes sobre este método.

El Phadiatop® Infant resulta especialmente útil en niños menores de 5 años con dermatitis atópica, sibilancias recurrentes y asma, dado que aporta información sobre sensibilización a alimentos, con el valor predictivo y las implicaciones pronósticas de ésta. Por encima de esta edad, la prueba recomendada sería el Phadiatop®.

ImmunoCap™ Rapid

Es un nuevo método diagnóstico, basado en la tecnología Pharmacia CAP System (Phadia AB, Upssala, Suecia), disponible en España desde 2005, que permite detectar IgE específicas de forma individualizada a partir de una muestra de 110 µl de sangre capilar, y cuyos resultados se obtienen en 20 min.

En la actualidad, está disponible el “perfil sibilancias-rinitis niños”, compuesto por alérgenos de gato, perro, abedul, olivo, artemisia, parietaria, hierba timotea, ácaros, huevo y leche.

El “perfil eccema”, disponible próximamente, incluye más alérgenos alimentarios: bacalao, avellana, gamba, soja, cacahuete, huevo y leche, además de ácaro, gato y perro. El dispositivo del ensayo consta de 2 orificios, uno para la muestra de sangre y el otro para la solución de desarrollo, y de 2 ven-

Tabla 1. Características y resultados de los principales estudios realizados para evaluar la utilidad de Phadiatop® Infant en la detección de la sensibilización IgE mediada en niños

	Fiocchi et al ¹³	Ballardini et al ¹⁴	Estudio APIA ¹⁸
N.º de pacientes	147	239	467
Edad (años)	0-4	2	0-5
Sensibilidad, %	92 (IC del 95%, 82-97)	96	84,2 (IC del 95%, 78,1-88,8)
Especificidad, %	82 (IC del 95%, 72-90)	98	93,8 (IC del 95%, 90,4-96)
VPP, %	89 (IC del 95%, 69-97)	89	89,2 (IC del 95%, 83,6-93,1)
VPN, %	99 (IC del 95%, 84-98)	93	90,6 (IC del 95%, 86,8-93,4)

IC: intervalo de confianza; VPN: valor predictivo negativo; VPP: valor predictivo positivo.

Tabla 2. Características y resultados del estudio IReNE¹⁹, en el que se detallan los resultados de las pruebas con InmunoCAP Rapid (ICR), Phadiatop Infant e IgE total para el diagnóstico de la atopía en una muestra de 215 niños de 1-14 años con sibilancias recurrentes

	ICR	Phadiatop Infant	IgE total
Sensibilidad % (IC del 95%)	90,8 (83,9-94,9)	99,1 (95-99,8)	84,4 (76,4-90)
Especificidad, % (IC del 95%)	87,7 (80,1-92,7)	95,2 (89,3-97,9)	59,4 (49,9-68,3)
VPP, % (IC del 95%)	88,4 (81,1-93,1)	95,6 (90,1-98,1)	68,1 (59,9-75,4)
VPN, % (IC del 95%)	90,3 (83-94,6)	99,0 (94,6-99,8)	78,8 (68,6-86,3)

IC: intervalo de confianza; ICR: InmunoCAP Rapid; VPN: valor predictivo negativo; VPP: valor predictivo positivo.

tananas rectangulares, en cada una de las cuales se dispone una tira de membrana nitrocelulosa donde se encuentran, formando líneas paralelas, 5 alérgenos por tira. Cada ventana del test cuenta con una zona de control (fig. 1).

Es una prueba de flujo lateral¹⁶, de tipo cualitativa (colorimétrica), que ofrece un resultado positivo o negativo para cada uno de los alérgenos incluidos de manera individualizada en cada dispositivo. Además, permite la evaluación semicuantitativa: a mayor intensidad de color, mayor cantidad de IgE específica.

La muestra de sangre se introduce en un pocillo al que se añade a los 5 min solución de desarrollo. Si en este plasma está presente IgE específica frente a alguno de los alérgenos incluidos en el test, se produce una unión en la línea correspondiente. El resultado se considera negativo si no hay ningún viraje de color, y positivo si aparece una línea coloreada de rosa pálido a rojo intenso en el área correspondiente a los distintos alérgenos.

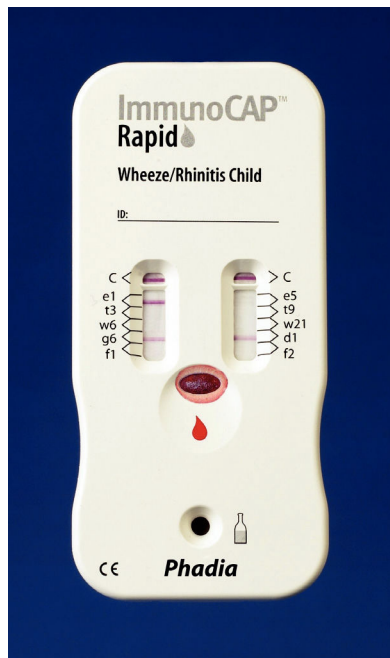


Figura 1. Dispositivo para realizar InmunoCapTM Rapid. Se observan 5 líneas coloreadas: de arriba abajo, corresponden a las 2 líneas de control (C) que aseguran la correcta realización de la prueba. En la ventana izquierda, las líneas de color más intenso corresponde al gato (e1), seguida de la hierba timotea (g6). En la ventana derecha, la línea coloreada corresponde al ácaro (d1).

En el estudio IReNE, realizado en AP en España en 2006, se ha evaluado la utilidad del ImmunoCapTM Rapid (ICR) para identificar la alergia en niños de 1-14 años con sibilancias recurrentes. En la tabla 2 se detallan los resultados obtenidos.

El ICR está diseñado expresamente para su utilización en AP. Es un método sencillo, rápido, poco invasivo y de fácil lectura. Si los futuros estudios que se realicen confirman los buenos valores de sensibilidad y especificidad de la prueba, puede convertirse en la herramienta de elección como primer paso para el estudio de las enfermedades alérgicas en AP¹⁷, incluidos menores de 5 años, puesto que también permite la detección de sensibilización a alimentos.

Conclusión

El pediatra de AP dispone de nuevas técnicas para el diagnóstico de la alergia en niños con síntomas compatibles. La disponibilidad generalizada y el conocimiento de éstas permitirán llegar a un diagnóstico correcto y posibilitará un tratamiento integral de la mayor parte de estas enfermedades en el entorno de la comunidad. Esta estrategia racionalizará las derivaciones en el ámbito hospitalario, que solo recibiría los pacientes en los que hayan dudas diagnósticas o en los que por la mala evolución o la complejidad de su tratamiento requieran ser evaluados y controlados en servicios especializados, como aconsejan las guías de práctica clínica.

Bibliografía



● Importante ●● Muy importante

■ Epidemiología

- Worldwide variation in prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis and atopic eczema: The International Study of asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). *Lancet*. 1998;351:1225-32.
- García-Marcos L, Blanco A, García G, Guillén-Grima F, González C, Carvajal I, et al. Stabilizations asthma prevalence among adolescents and increase among schoolchildren (ISAAC phases I and III) in Spain. *Allergy*. 2004;59:1301-7.
- Asher MI, Montefort S, Bjorksten B, Lai CK, Strachan DP, Weiland SK, et al. ISAAC Phase Three Study Group. Worldwide time trends in the prevalence of

- symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and eczema in childhood: ISAAC Phases One and Three repeat multicountry cross-sectional surveys. *Lancet*. 2006;368:733-43.
- Carvajal I, García-Marcos L, Busquets R, Morales M, García N, Batlles J, et al. Geographic variation in the prevalence of asthma symptoms in Spanish children and adolescents. *International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) Phase 3, Spain. Arch Bronconeumol*. 2005;41:659-66.
 - Whan U. What drives the allergic march? *Allergy*. 2000;55:591-9.
 - Tariq SM, Matthews SM, Hakim EA, Stevens M, Arshad SH, Hide DW. The prevalence of and risk factors for atopy in early childhood: A whole population birth cohort study. *J Allergy Clin Immunol*. 1998;101:587-93
 - Kulig M, Bergmann R, Tacke U, Wahn U, Guggenmoos-Holzmann I. Long-lasting sensitization to food during the first two years precedes allergic airway disease. *Pediatr Allergy Immunol*. 1998;9:61-7.
 - Illi S, Von Mutius E, Lau S, Nickel R, Niggemann B, Sommerfeld C, et al. The pattern of atopic sensitization is associated with the development of asthma in childhood. *J Allergy Clin Immunol*. 2001;108:709-14.
 - Host A, Andrae S, Charkin S, Diaz-Vazquez C, Dreborg S, Eigenmann PA, et al. Allergy testing in children: why, who, when and how? *Allergy*. 2003;58:559-69.
 - It is allergy? *European Academy of Allergology and Clinical Immunology (EAA-CI)*. Disponible en: <http://www.eaaci.net/media/PDF/B/683.pdf> [Último acceso 05 de febrero de 2007].
 - Toral T, Moral L. Interpretación de las pruebas alérgicas: pruebas cutáneas e inmunoglobulina E específica. *An Ped Contin*. 2004;2:230-3
 - Lora A, y Grupo de Vías Respiratorias. Asistencia al niño y adolescentes con asma en atención primaria. Situación actual y propuestas de mejora. *An Pediatr*. 2003;58:449-55.
 - Fiocchi A, Besana R, Ryden AC, Terracciano L, Andreotti M, Arrigoni S, et al. Differential diagnosis of IgE mediated allergy in young children with wheezing or eczema symptoms using a single blood test. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2004;93:328-33.
 - Ballardini N, Nilsson C, Nilsson M, Lilja G. ImmunoCAP™ Phadiatop® Infant – a new blood test for detecting Ig E sensitisation in children at 2 years of age. *Allergy*. 2006;61:337-43.
 - Duran-Tauleria E, Vignati G, Guedan MJA, Petersson CJ. The utility of specific immunoglobulin E measurements in primary care. *Allergy*. 2004;59(Suppl 78):35-41.
 - Carney J, Braven H, Seal J, Whitworth E. Present and future applications of gold in rapid assays. *IVD Technology IVDT*, Mar 2006, p. 4. Disponible en: <http://www.devicelink.com/ivdt/archive/06/03/012.html> [Último acceso 31 de enero de 2007].
 - Jiménez A, Mora I, y Grupo de Vías Respiratorias. Protocolo de identificación de la alergia. El Pediatra de atención primaria y la identificación de la alergia. Protocolo del GVR (publicación P-GVR-3). [Último acceso 5 de febrero de 2007]. Disponible en: www.aepap.org/gvr/protocolos.htm
 - Diaz C, Carvajal I, Torregrosa MJ, Cano A, Barahona A, Praena M. Evaluation of ImmunoCAP™ Phadiatop® Infant for the detection of allergic sensitization in 0-5 year-old children presenting wheezing and/or eczema. *Proceedings of the XXVI EAAACI Congress, 2007 Goteborg 9-13 de junio de 2007*.
 - Torregrosa MJ, Diaz C, Carvajal I, Cano A, Barahona A, Fos-Escriba E. Evaluation of ImmunoCAP™ Rapid Wheeze-Rhinitis Child in the identification of allergy in children with recurrent episodes of wheezing. *Proceedings of the XXVI EAAACI Congress, 2007 Goteborg 9-13 de junio de 2007*.

Bibliografía recomendada

Asher MI, Montefort S, Bjorksten B, Lai CK, Strachan DP, Weiland SK, et al. ISAAC Phase Three Study Group. Worldwide time trends in the prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and eczema in childhood: ISAAC Phases One and Three repeat multicountry cross-sectional surveys. *Lancet*. 2006;368:733-43.

Artículo imprescindible para conocer los resultados de la fase III del estudio ISAAC, y su comparación con la fase I, así como la metodología empleada en el más importante proyecto epidemiológico multicéntrico realizado en el ámbito mundial.

García-Marcos L, Blanco A, García G, Guillen-Grima F, González C, Carvajal I, et al. Stabilizations asthma prevalence among adolescents and increase among schoolchildren (ISAAC phases I and III) in Spain. *Allergy*. 2004;59:1301-7.

Este trabajo aporta información sobre los resultados de la fase III del estudio ISAAC en España, comparando los resultados con los obtenidos en la fase I, en los 9 centros participantes.

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

Artículo en el que se ofrecen recomendaciones basadas en la mejor evidencia disponible sobre la necesidad de realizar estudios de alergia a los niños que cumplan una serie de criterios de persistencia, recurrencia o intensidad de los síntomas, teniendo en cuenta sus antecedentes familiares y personales.

Whan U. What drives the allergic march? *Allergy*. 2000;55:591-99.

Se revisa el conocimiento sobre la marcha atópica, la historia natural de las enfermedades atópicas, los estudios epidemiológicos, los factores hereditarios, ambientales y de estilo de vida asociados, así como las medidas de prevención primaria y secundaria que deben ponerse en marcha para reducir el impacto de las enfermedades alérgicas en general.