

HACIA UN MEJOR CONTROL DE NUESTROS PACIENTES CON ASMA

Manuel Alcántara Villar
(Coordinador)



un
i Universidad
Internacional
de Andalucía
A

CAPÍTULO 7

DIAGNÓSTICO DE LA ALERGIA EN EL ASMA: DE LO FÁCIL A LO COMPLEJO

MANUEL ALCÁNTARA VILLAR, LUIS PALACIOS COLOM
Y MARÍA ANTONIA NAVARRETE DEL PINO

*Unidad de Gestión Clínica de Aparato Respiratorio. Sección de Alergología.
Hospital Universitario de Jaén*

1. Introducción

El asma es una enfermedad respiratoria que consiste en la inflamación de los bronquios y produce tos, silbidos, pitos en el pecho y dificultad respiratoria, siendo la alergia una causa importante de asma, aunque no todas las personas alérgicas tienen asma, ni todos los pacientes con asma sufren alergia.

El asma alérgica, al igual que la rinitis alérgica, es una enfermedad que se desencadena por la exposición a determinados alérgenos, como ácaros del polvo, pólenes, mohos, epitelios etc.

La alergia puede influir en el asma de dos maneras: como desencadenante de crisis de asma y como causante de inflamación bronquial crónica. El primero de los casos, es aquel en que una persona entra en contacto con un alérgeno (polvo, ácaros, moho, polen, etc.) y en poco tiempo presenta una crisis de asma. En el segundo caso, el contacto con pequeñas cantidades del alérgeno produce una inflamación interna de los bronquios.

El objetivo del estudio de alergia es determinar la existencia de sensibilización a aeroalérgenos que influyan en el desarrollo del asma o de sus exacerbaciones y

se recomienda hacer a todo paciente asmático con síntomas persistentes ya que proporciona información útil para reforzar las medidas de evitación de desencadenantes alérgicos. Puede realizarse en cualquier paciente con asma, independientemente de su edad.

2. Pasos en el diagnóstico de alergia en el asma

Para establecer un diagnóstico certero de asma alérgica, es necesario demostrar y constatar la relevancia clínica de los mismos. (correspondencia entre historia clínica y resultados obtenidos en las distintas pruebas realizadas). Figura 1

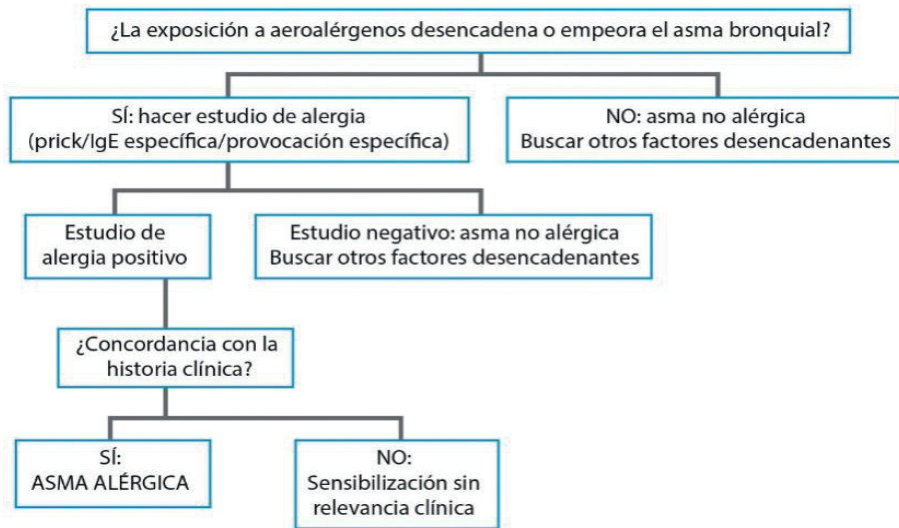


Figura 1. Estudio de alergia (GEMA 4.4).

En la actualidad disponemos de distintas técnicas diagnósticas se complementan entre sí y que nos permiten llevar a cabo un diagnóstico alergológico más preciso en nuestros pacientes con asma (Figura 2). Las técnicas de screening (IgE total, Phadiatop) se utilizan como primer escalón diagnóstico para establecer la sospecha diagnóstica. El segundo escalón lo constituyen las clásicas pruebas

cutáneas intraepidérmicas (prick test) y la determinación de IgE específica frente al extracto completo de la fuente alérgica (olivo, gramíneas, gato etc.). Con el propósito de detectar la positividad frente a determinados componentes de un alérgeno desde hace unos años se emplea en la práctica clínica habitual un tercer escalón diagnóstico, el diagnóstico molecular, llamado también diagnóstico por componentes. El diagnóstico por componentes permite distinguir fenómenos de reactividad cruzada, asociar fracciones proteicas o sus valores a mayor o menor probabilidad de reacción y establecer perfiles clínicos según patrones de sensibilización. Estos avances en la precisión del diagnóstico en los pacientes alérgicos se han traducido en una mejor indicación de la inmunoterapia y por tanto de la eficacia de la misma.

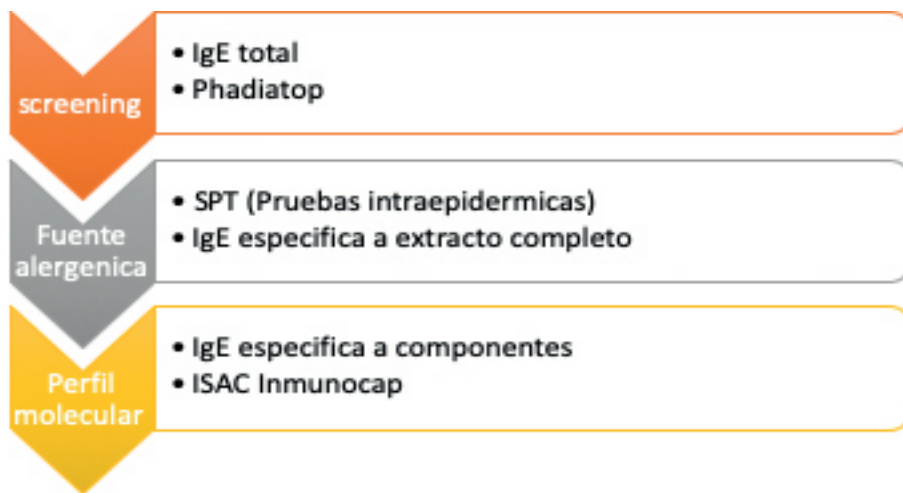


Figura 2. Escalones en el diagnóstico alergológico del paciente con asma.

2.1.La historia clínica.

El diagnóstico alergológico en el asma se basa en una primera fase en una exhaustiva historia clínica siendo la herramienta fundamental para el diagnóstico de alergia. Permite identificar factores de riesgo (familiares y/o personales) y establecer la sospecha entre la exposición a un alérgeno o alérgenos y la presencia de síntomas.

Durante la anamnesis deberemos prestar especial atención a intentar identificar el alérgeno responsable y su relación temporal con los síntomas (momento del contacto con el paciente, intervalo entre el contacto y la aparición de los síntomas, secuencia y momento de aparición de estos...), la estacionalidad de los síntomas, junto con los antecedentes personales (sobre todo rinitis) o familiares de atopia (asma, rinitis, eccema, alergia alimentaria).

2.2. Técnicas de screening

2.2.1. IgE total

La inmunoglobulina E es el tipo de anticuerpo implicado clásicamente en los procesos alérgicos, especialmente en los procesos de hipersensibilidad inmediata tipo I, y en la respuesta inmune a diferentes patógenos como parásitos.

Las cifras de IgE total se elevan principalmente en los pacientes atópicos, aun sin manifestaciones de enfermedad alérgica, pero también en personas con otras patologías como son infecciones por parásitos, inmunodeficiencias, enfermedades reumatológicas, neoplasias (especialmente hematológicas).

Aunque los niveles elevados de IgE sérica total se asocian con más frecuencia a enfermedades atópicas, de forma global los estudios muestran que la determinación de IgE sérica total tiene un valor limitado como método de cribado para las enfermedades alérgicas. Aparte de algunas enfermedades ya comentadas, la edad, la atopia, el sexo, el hábito tabáquico, el consumo de alcohol, la raza, la genética y el estado inmunológico pueden afectar a los niveles de IgE total mostrando niveles elevados. En la tabla 1 se muestran ejemplos de enfermedades que cursan con IgE total elevada. Además los niveles elevados de IgE no siempre indica patología por lo tanto pueden existir niveles elevados en personas sanas.

Por otra parte, es necesario tener en cuenta que el hecho de que aparezca una IgE total normal no excluye la posibilidad de padecer un proceso alérgico. Por tanto, la función principal de la determinación de IgE total en la práctica clínica será apoyar o descartar una sospecha clínica. Es importante considerar que en los pacientes con una sospecha de reacción alérgica, el estudio alergológico se apoye principalmente en las pruebas cutáneas y en la determinación de IgE específica, pruebas de mayor valor diagnóstico que la elevación de la IgE total.

Enfermedades que cursan con IgE total elevada
<p>Enfermedades de prevalencia alta</p> <ul style="list-style-type: none"> • Enfermedad atópica • Infecciones parasitarias • Cirrosis hepática • Mononucleosis
<p>Enfermedades de prevalencia baja</p> <ul style="list-style-type: none"> • Aspergilosis broncopulmonar alérgica • Infecciones: candidiasis sistémica, lepra, coccidiomicosis, SIDA • Enfermedades cutáneas: penfigoide ampoloso, dermatitis acral, eritema nodoso • Neoplasias: mieloma IgE, enfermedad de Hodgkin • Trasplante de médula ósea • Inmunodeficiencias: síndrome hiperIgE, síndrome de DiGeorge, Wiskott-Aldrich, síndrome de Omenn, deficiencia selectiva de IgA • Otras: enteropatía por gluten, hemosiderosis pulmonar primaria, nefritis intersticial medicamentosa, enfermedad de Kawasaki, granulomatosis de Wegener, poliarteritis nodosa, fibrosis quística, síndrome de Guillain-Barré

Tabla 1. Enfermedades que cursan con IgE total elevada.

2.2.2. *PhadiatoP*

El Phadiatop® es una técnica in vitro, cualitativa, que confirma o excluye la presencia de sensibilización mediada por IgE a los alérgenos más frecuentes (ácaros, gato, perro, caballo, *Alternaria*, pólenes de *Parietaria*, *Platanus* y gramíneas...), tras la extracción de una muestra de sangre. Su positividad no aporta datos de los alérgenos implicados, por lo que si la prueba ha sido positiva, el laboratorio cuantificará la IgE específica frente a los alérgenos que contienen en la misma muestra inicial. Su especificidad es muy alta (> 90%), con una sensibilidad algo menor.

La utilidad de esta prueba viene determinada por una razón coste-beneficio. Es un buen marcador analítico de alergia y, en presencia de sintomatología, justifica la remisión del paciente para estudio por parte del alergólogo, por lo que estaría indicada su utilización en atención primaria.

Su valor de cómo técnica de screening es superior a la IgE total aislada, tal y como muestra la tabla 2.

IgE total		Phadiatop	Conclusión	Qué hacer a continuación
alta	y	Positivo	alérgico-atópico	cuantificar IgEs específicas
normal	y	Positivo	alérgico-atópico	cuantificar IgEs específicas
alta	y	Negativo	IgE elevada por otras causas o sensibilizado a otros alérgenos no testados	Valorar según historia clínica
normal	y	Negativo	no alérgico	valorar según historia clínica

Tabla 2. Utilidad de las técnicas de screening para el diagnóstico de asma alérgica.

2.3. Técnicas de estudio de la fuente alérgica

2.3.1. Intraepidérmicas o Prick test

Son las pruebas mas extendidas, habituales, seguras, sencillas y rápidas. Los Prick test se utilizan para el diagnostico de las enfermedades alérgicas de tipo inmediato, es decir las mediadas por IgE, entre las que se incluye el asma alérgica.

La metodología consiste en depositar una gota del extracto del alérgeno la cara anterior del antebrazo (o en una zona de piel sana), y se hace una ligera punción con una lanceta a través de la gota del extracto y la capa más externa de la piel (epidermis). Con esta punción el extracto penetra y contacta directamente con las células responsables de las reacciones alérgicas, los mastocitos. Si el paciente está sensibilizado, los mastocitos reaccionan, liberando unas sustancias que producen inflamación, lo que se traduce en la aparición de una roncha o habón, rodeada de un eritema (piel roja). Esta respuesta se inicia en pocos minutos, y es máxima a los 15 o 20 minutos, para ir cediendo a lo largo de las horas.



La selección de los aeroalérgenos sospechosos (pólenes, ácaros, hongos, epitelios de animales o alérgenos ocupacionales) varía según la historia clínica y la zona geográfica

Algunas enfermedades y la administración de algunos medicamentos pueden interferir en el resultado de las pruebas cutáneas, por esta razón es importante siempre añadir en las pruebas un extracto como control positivo (histamina) y un extracto como control negativo (suero fisiológico). En la tabla 3 se detallan de forma general los fármacos que deben evitarse para la realización de pruebas cutáneas.

Medicamentos que pueden interferir con las pruebas cutáneas (Prick e ID) y tiempo que deben evitarse para su realización.	
<i>Medicamento</i>	<i>Suprimir durante</i>
Antihistamínicos	
• Astemizol	1-2 meses
• Cetiricina, hidroxicina, terfenadina, fexofenadina, azelastina, ciproheptadina, ebastina, mequitazina, mizolastina, loratadina, bilastina	1-10 días
Cromoglicato, nedocromil, montelukast	No interfieren
B-adrenérgicos, antiH2, teofilina	6-72h
Antidepresivos	
• Doxepina, imipraminas, fenotiazinas	>10 días
Corticoide tópico	2-3 semanas
Corticoide sistémico	
• Hasta dosis equivalentes a 30 mg prednisona/día durante 7 días o dosis bajas (<10 mg/día)	No es necesario suspender
Otros	
• Ketotifeno	>7 días

Tabla 3: Medicamentos que pueden interferir con las pruebas cutáneas.

De forma general con las pruebas de prick es suficiente para detectar la mayoría en los casos de asma alérgica. No obstante, en personas con una sensibilización débil, puede ser necesario la realización de pruebas con mayor sensibilidad. En estos casos, se recomienda hacer pruebas intradérmicas. Para su realización se inyecta el extracto (a una concentración determinada dependiente de cada extracto) en la dermis del paciente dejando un depósito intermedio. Se procede a la lectura de forma similar a como se hace en el prick (a los 15-20 minutos).

La prueba intradérmica tiene mayor complejidad, mayor coste y laboriosidad, por todas estas razones tiene mas riesgo de falsos positivos y al poner mas cantidad de alérgeno en contacto con el paciente tiene un mayor riesgo de provocar reacciones alérgicas en personas muy sensibles.



¿Qué significan unas pruebas cutáneas positivas?

Las pruebas cutáneas son un método diagnóstico muy sensible y también con una especificidad elevada. Aunque pueden parecer sencillas en general las pruebas cutáneas requieren de personal entrenado para su realización, de extractos de calidad, y de una experiencia para su indicación e interpretación.

Una prueba cutánea por si sola no es diagnóstica de ninguna enfermedad, tan solo indica sensibilización que habrá que poner en relación con una historia clínica concluyente. Las pruebas cutáneas tampoco son predictivas de la aparición de enfermedad, por lo que no se deben utilizar con tal fin, no se deben tomar decisiones basándose solo en las pruebas cutáneas sin una historia clínica que nos apoye. Algunos estudios resaltan que con los prick test hasta un 10% de los pacientes presentan pruebas positivas, es decir sensibilización, asintomática. Fenómenos como la reactividad cruzada también pueden dar lugar a resultados falsos positivos en las pruebas cutáneas.

Cuando existe discordancia entre el resultado de las pruebas cutáneas y la historia clínica tendremos que confirmar o descartar los resultados con los test de exposición, si no están contraindicados, que son la prueba definitiva de referencia para el diagnóstico de las enfermedades alérgicas.

2.3.2. Determinación de IgE específica

La determinación de la IgE específica nos permite detectar la presencia de anticuerpos de tipo IgE frente a un alérgeno determinado. La elevación de la IgE frente a un determinado alérgeno sólo nos indica sensibilización a dicho alérgeno sin indicar de una forma definitiva alergia a dicha sustancia.

De forma general y en el laboratorio se considera como referencia en la IgE específica los valores elevados por encima de 0,35 kU/l. Sin embargo, los niveles de IgE que se asocian a síntomas dependen de cada alérgeno, por lo que este punto de corte puede ser diferente para cada alérgeno. En general, los niveles de IgE específica para alérgenos inhalados, como por ejemplo el polen o los ácaros del polvo, son superiores a los de los alérgenos alimentarios.

Como comentábamos en el apartado de las pruebas cutáneas hay que poner siempre en contexto los valores de IgE específica obtenidos y en el caso de discordancia entre la clínica y los datos del laboratorio es necesario un test de provocación para confirmar o descartar el diagnóstico definitivo.

La determinación de IgE específica frente a alérgenos completos tampoco nos permite diferenciar fenómenos de reactividad cruzada, es decir, distinguir entre múltiples positivos ocasionados por fijación de anticuerpos a componentes proteicos o partes de estos.

2.4. Técnicas de estudio del perfil molecular

En el diagnóstico in vitro se ha avanzado en los últimos años con el denominado diagnóstico por componentes alérgicos o más conocido como “alergia molecular”. Consiste en la determinación de la IgE específica frente a las proteínas alérgicas (un paso más allá de los extractos completos), bien nativas purificadas o recombinantes, a las que los pacientes están sensibilizados.

Estos alérgenos, los podemos clasificar como específicos o genuinos de una fuente alérgica, o como marcadores de reactividad cruzada entre diferentes fuentes alérgicas.

El diagnóstico por componentes mejora el manejo del paciente con alergia respiratoria al permitirnos:

- Identificar los perfiles individuales de sensibilización IgE y poder establecer determinados patrones específicos para diferentes áreas geográficas que se asocien con perfiles clínicos.
- Identificar en pacientes polisensibilizados la existencia de verdadera sensibilización a proteínas específicas genuinas (cosensibilización) o, por el contrario, de sensibilización a alérgenos de reactividad cruzada (proteínas homólogas presentes en diferentes fuentes alérgicas).
- Optimizar la indicación y composición de la inmunoterapia, así como incrementar su seguridad.

Existen dos métodos para la identificación de componentes alérgicos:

2.4.1. *IgE específica a componentes*

Técnicas cuantitativas de IgE frente a componentes alérgicos individuales. Actualmente la plataforma que ofrece un catálogo con un mayor número de componentes es Phadia / Thermo Fisher llamado InmunoCAP, da resultados cuantitativos de los niveles de IgE en kU/l con un límite de detección de 0,1 kU/l.

2.4.2. *ISAC Immunocap*

Además de la determinación individual de IgE específica frente a componentes alérgicos es posible determinar, de manera comercial, simultáneamente IgE con 112 componentes alérgicos en un solo biochip: (ImmunoCAP ISAC® 112.

Este sistema se reserva solo para casos complejos muy seleccionados por el mayor coste y complejidad tanto de la técnica como de la interpretación de los resultados. Los resultados se presentan en forma semicuantitativa (unidades estandarizadas ISAC / ISU) por lo que, aunque están relacionados, no pueden intercambiarse con los que se obtienen con las plataformas anteriormente descritas.



Componentes aeroalergenos especie-específicos

Polen de gramíneas				
Gramma mayor	rCyn d 1	Gramíneas grupo 1	1,7 ISU-E	
Hierba Timotes	rPfl p 1	Gramíneas grupo 1	57 ISU-E	
	rPfl p 4	Enzima cortadora de berberina	0,8 ISU-E	
	rPfl p 5	Gramíneas grupo 5	0,1 ISU-E	
Polen de árboles				
Cedro del Japón	nCry j 1	Pectato liasa	0,6 ISU-E	
Ciprés	nCup a 1	Pectato liasa	1,7 ISU-E	
ID de la muestra:	JVL	Identificación del paciente:	NOMBRE DEL PACIENTE:	09.04.2018 Page 1 / 8

Componentes aeroalergenos especie-específicos

Polen de árboles				
Polen de olivo	rOle e 1	Oleáceas grupo 1	95 ISU-E	
	rOle e 9	Beta-1,3-glicanasa	26 ISU-E	
Plátano de sombra	nPla a 2	Poiligalacturonasa	4,9 ISU-E	
Animales				
Perro	rCan f 5	Arginina esterasa	3,4 ISU-E	
Gato	rFel d 1	Uteroglobina	2,2 ISU-E	
Hongos				
Alternaria	rAlt a 1	Glicoproteína ácida	11 ISU-E	
	rAlt a 6	Enclasa	3,3 ISU-E	
Aspergillus	rAsp f 3	Proteína peroxisomal	8,7 ISU-E	
Ácaros				
B. tropicalis (HDM)	rBlo t 5	Ácaros grupo 5	8,2 ISU-E	
D. pteronyssinus (HDM)	rDer p 2	Familia NPC2	0,1 ISU-E	
L. destructor (storage mite)	rLep d 2	Familia NPC2	5,8 ISU-E	

3. Bibliografía

- 1) Guía Española para el Manejo del Asma (GEMA) 4.4. (2019). Madrid: Luzón 5, S.A. Disponible en: <http://www.gemasma.com>
- 2) GARCIA POLO, C., et al. (2012), Proceso asistencial integrado, Sevilla, Consejería de salud.
- 3) GARCIA ROBAINA J.C., RODRIGUEZ PLATA E., HERNANDEZ SANTANA G., DIAZ PERERA E. (2015), «Técnicas diagnósticas in vivo», en Dávila I.J., Jauregui I., Olaguibel J.M., Zubeldia J.M. (eds.), Tratado de Alergología (2ª edición), Tomo I, Madrid, Ergon, pp. 153-163.
- 4) ROMO GARCIA M.J., SERRANO ALTIMIRAS M. P. (2012), «Diagnóstico “in vivo” de las enfermedades alérgicas. Pruebas intraepidérmicas o prick- test. Y prick by prick», Comité de Enfermería de la SEAIC, protocolos SEAIC, pp 1-17.
- 5) GUERRERO GARCIA M. A. (2012), «Test “in vivo” para el diagnóstico de las enfermedades alérgicas. Pruebas intracutáneas o de Intradermorreacción», Comité de Enfermería de la SEAIC, protocolos SEAIC, pp 1-14.
- 6) PARRA ARROMDO A. (2012), «Las pruebas en la piel», en Zubeldia J.M., Baeza M.L., Jauregui I., Senent C.J., Libro de de las enfermedades alérgicas de la fundación BBVA, Bilbao, Nerea S.A. pp 365-370.
- 7) SANZ LARRUGA M.L., GARCIA FIGUEROA B., LABRADOR HORRILLO M., MARTINEZ QUESADA J. (2015), «Técnicas de diagnóstico in vitro», en Dávila I.J., Jauregui I., Olaguibel J.M., Zubeldia J.M. (eds.), Tratado de Alergología (2ª edición), Tomo I, Madrid, Ergon, pp. 215-234.