



Grupo de Vías Respiratorias

Asociación Española de Pediatría de Atención Primaria

Protocolos del GVR
(P-GVR- 3)

Identificación de la Alergia

**El pediatra de Atención Primaria y la Identificación de la Alergia.
¿Por qué, a quién, cuándo y cómo?**

Autor:

Grupo de Vías Respiratorias de la Asociación Española de Pediatría de Atención Primaria (AEPap).

Redactores:

Alberto Bercedo Sanz
Isabel Reig Rincón de Arellano
María Teresa Guerra Pérez
Juan Carlos Juliá Benito
Isabel Mora Gandarillas

Revisión por pares: Agueda García Merino (Asturias), Isabel Úbeda Sansano (Valencia), Olga Cortes Rico (Madrid), Mar Duelo Marcos (Madrid), Manuel Praena Crespo (Andalucía), Gimena Hernandez Pombo (Cataluña), María Teresa Callen Blecua (País Vasco), Carmen Rosa Rodriguez Fernandez-Oliva (Canarias), María Teresa Asensi Monzó (Valencia)

Fecha de publicación: 30 de Diciembre de 2017

Cómo citar este documento técnico: Bercedo Sanz A, Reig Rincón de Arellano I, Guerra Pérez MT, Juliá Benito JC, Mora Gandarillas I y Grupo de Vías Respiratorias. Protocolo de Identificación de la Alergia. El Pediatra de Atención Primaria y la Identificación de la Alergia, ¿Por qué, a quién, cuándo y cómo?

Protocolo del GVR (publicación P-GVR-3) [consultado el]

Disponible en: <http://www.respirar.org/index.php/grupo-vias-respiratorias/protocolos>

NOTA Los conocimientos científicos en que se basa el ejercicio de la medicina son constantemente modificados y ampliados por la investigación. Los textos médicos con frecuencia se ven pronto superados por el desarrollo científico. Los autores y editores de este documento han procurado en todo momento que lo que aquí se publica esté de acuerdo con los más exigentes principios aceptados hoy día para la práctica médica. Sin embargo, siempre cabe la posibilidad de que se hayan producido errores humanos al presentar la información. Además, avances en los conocimientos científicos pueden hacer que esa información se vuelva incorrecta algún tiempo después. Por estos motivos, ni los autores, editores, u otras personas o colectivos implicados en la edición del presente documento pueden garantizar la exactitud de todo el contenido de la obra, ni son responsables de los errores o los resultados que se deriven del uso que otras personas hagan de lo que aquí se publica. Los editores recomiendan vivamente que esta información sea contrastada con otras fuentes consideradas fiables. Especialmente en lo relativo a la dosificación e indicaciones de los fármacos, se aconseja a los lectores que lean la ficha técnica de los medicamentos que usen, para asegurar que la información que se proporciona en este documento es correcta. Este documento está dirigido a profesionales sanitarios y no a público general.

El Pediatra de Atención Primaria y la identificación de la alergia. ¿Por qué, a quién, cuándo y cómo?

Índice.....	3
Introducción. ¿Por qué son necesarias las pruebas de alergia?	4
¿A quién y cuándo se deben realizar las pruebas de alergia en los niños?	5
¿Cómo realizamos las pruebas de alergia en los niños con sospecha de alergia?	6
Pruebas cutáneas (Prick test)	6
Inmunoglobulina E específica (IgE específica)	7
Phadiatop® y Phadiatop Infant®	8
ImmunoCap® Rapid	9
Diagnóstico por componentes o diagnóstico molecular.....	9
Puntos clave	13
Bibliografía	14
Tabla I. Algoritmo-resumen para el estudio alérgico en Atención Primaria.....	17
Tabla II. Principales panalérgenos	18

Introducción. ¿Por qué son necesarias las pruebas de alergia?

Las enfermedades alérgicas son uno de los principales problemas sanitarios en el momento actual con una prevalencia acumulada según estudios poblacionales¹ de un 25-30% de los niños y adolescentes, correspondiendo a la dermatitis atópica el 15-20%, al asma el 7-10% y a la rinitis y conjuntivitis alérgicas el 15-20%. Estas prevalencias, a pesar de que son muy variables según el área geográfica², han aumentado considerablemente en los últimos 20-30 años, por lo que la necesidad de realizar estudios alergológicos se ha incrementado paralelamente. En este documento se revisan aspectos relacionados con el diagnóstico de la alergia en Pediatría de Atención Primaria (PAP), fundamentalmente en relación con la atención al niño y adolescente con asma, rinoconjuntivitis alérgica y dermatitis atópica. Así mismo, se incorporan los conocimientos actuales sobre el diagnóstico molecular con alérgenos recombinantes desarrollado en los últimos años y que está suponiendo un gran avance en el diagnóstico y tratamiento del proceso alérgico.

Dentro de este amplio grupo de enfermedades, nos referiremos exclusivamente a las relacionadas con la atopia, que es una condición, genéticamente determinada, por la que se desarrollan reacciones de hipersensibilidad tipo I, mediadas por IgE, ante sustancias inhaladas, ingeridas o por contacto que son inocuas para el resto de la población y que se manifiestan con una expresividad clínica muy variable, que va desde una sensibilización asintomática hasta síntomas cutáneos como la dermatitis atópica, síntomas gastrointestinales y alergia a alimentos (principalmente leche y huevo), síntomas respiratorios como el asma bronquial, rinitis y/o rinoconjuntivitis alérgicas, o en último extremo, reacciones alérgicas mortales.

En el conjunto de España^{3,4}, los alérgenos inhalantes más prevalentes responsables de la sensibilización y causantes de

síntomas respiratorios son los ácaros (dermatophagoides), pólenes (gramíneas, olivo), epitelios de animales (gato y perro) y algunos hongos (alternaria). Debe conocerse el perfil de sensibilizaciones alérgicas a nivel local y regional así como sus prevalencias puesto que existen marcadas diferencias en nuestro país.

En cuanto a los alérgenos alimentarios implicados destacan el huevo, leche, cacahuete, frutos secos, trigo, pescado y soja. Aunque la dermatitis atópica es un problema común en los niños y en particular en los lactantes y preescolares, alrededor de un 30% de los niños con dermatitis atópica persistente moderada o severa pueden tener un alérgeno alimentario causante del agravamiento y la severidad de la enfermedad⁵⁻⁶.

De los múltiples estudios epidemiológicos⁷⁻⁸ realizados en las últimas décadas se han obtenido algunas conclusiones de interés para la práctica clínica:

- Las enfermedades alérgicas están relacionadas entre sí y tienden a confluir en los mismos individuos.
- Tienen agrupación familiar.
- La presencia de alergia mediada por IgE es el principal factor de riesgo para el desarrollo y persistencia del asma.
- La presencia de alergia alimentaria y/o dermatitis atópica en los primeros meses de vida predispone al desarrollo posterior de alergia a inhalantes, rinitis y asma, dando lugar a la denominada “marcha alérgica o atópica”.

En el proceso de evaluación inicial del niño con asma o rinitis alérgica se debe realizar una historia clínica detallada y una exploración física completa y disponer de las pruebas objetivas que permitan confirmar el diagnóstico de alergia en Atención Primaria (AP), ya que la detección de sensibilización mediada por IgE tiene demostradas implicaciones en el pronóstico y el tratamiento, y la identificación de los alérgenos desencadenantes permite adoptar

de manera individualizada las medidas de evitación adecuadas.

La utilización de las pruebas alérgicas en AP en los niños con síntomas respiratorios o cutáneos es una estrategia costo-efectiva que permite conseguir una reducción de los gastos sanitarios, fundamentalmente por el menor uso de medicamentos como antihistamínicos, broncodilatadores y sobre todo corticoides, así como un incremento considerable del porcentaje de pacientes mejor diagnosticados y tratados⁹.

¿A quién y cuándo se deben realizar las pruebas de alergia en los niños?

En los últimos años, tanto la Sección de Alergia e Inmunología de la Academia Americana de Pediatría¹⁰ como la Sección de Pediatría de la Academia Europea de Alergia e Inmunología Clínica⁵ han establecido las recomendaciones para realizar las pruebas de alergia en el paciente pediátrico con sospecha de enfermedad alérgica. Así mismo, las principales guías de referencia sobre asma¹¹⁻¹⁷, los programas de atención pediátrica al paciente con asma¹⁸⁻¹⁹ y la guía ARIA de rinitis alérgica y su impacto sobre el asma²⁰ incluyen el estudio alérgico entre los que se deben realizar durante el proceso diagnóstico.

De acuerdo con estas recomendaciones y teniendo en cuenta la prevalencia del problema y el modelo de atención pediátrica, el pediatra de AP estudiará desde el punto de vista alergológico a todos aquellos niños, independientemente de su edad en los que existan:

- Datos clínicos sospechosos de alergia, con síntomas respiratorios graves, persistentes o recurrentes o que precisen tratamiento preventivo continuo, asociados con frecuencia a antecedentes personales y/o familiares de atopia.
- Síntomas respiratorios de larga duración, durante el ejercicio, juego o el sueño, y a los que presenten neumonías frecuentes de causa no aclarada^{5,17}.

- Lesiones de dermatitis atópica moderada o severa persistentes que requieren tratamiento frecuente con corticoides o inhibidores de la calcineurina (pimecrolimus o tacrolimus) con el objetivo de identificar aquellos alérgenos alimentarios asociados y de acuerdo a la sospecha clínica, fundamentalmente en lactantes y preescolares menores de 3 años⁵.
- Síntomas respiratorios o cutáneos en relación directa con la ingestión o contacto con algún alimento.

En todos los casos se profundizará en la anamnesis, orientándola hacia los posibles desencadenantes compatibles o probables para cada paciente concreto, se analizará la estacionalidad, el hábitat del niño y las circunstancias en las que se desencadenan los síntomas. Es imprescindible conocer los alérgenos prevalentes localmente en cada área geográfica y, en el caso de los pólenes, los periodos de polinización y niveles de los mismos²¹. Una vez sospechado un determinado desencadenante mediante una anamnesis y exploración clínica bien orientadas, se confirmará mediante pruebas complementarias la etiología alérgica y a ser posible, los factores desencadenantes implicados en cada paciente concreto.

No obstante, el diagnóstico de alergia sólo se confirma si existe correlación entre la sensibilización a un determinado alérgeno y las manifestaciones clínicas.

Si la gravedad del cuadro o la complejidad del diagnóstico lo aconsejan, se derivará al paciente al servicio de referencia correspondiente. También se derivarán todos aquellos pacientes en los que esté indicado tratamiento con inmunoterapia.

En los últimos años, el tratamiento de la alergia alimentaria ha avanzado enormemente y se han puesto en marcha nuevos tratamientos mediante desensibilización e inducción de la tolerancia oral frente al alimento al que alcanzada una determinada edad aún no toleran (ITO)²².

Se trata de una exposición oral mantenida al alimento en dosis creciente mediante protocolos estandarizados de realización en el medio hospitalario. Principalmente se realizan a huevo y leche por ser los dos alimentos más frecuentes en la alergia alimentaria en la infancia y por ser los más difíciles de evitar mediante dietas de exclusión oral. Es conocido que los alérgicos a huevo y leche que no evolucionan a tolerancia suelen tener un elevado nivel de sensibilización alérgica y riesgo de reacción anafiláctica grave por ingestión de trazas o pequeñas cantidades que estén como alérgeno oculto.

El desarrollo en los últimos años del diagnóstico molecular con alérgenos recombinantes altamente purificados evita algunas de las limitaciones existentes con los extractos alérgicos naturales utilizados. Una de sus utilidades clínicas más interesantes es su capacidad para diferenciar si se trata de una sensibilización primaria o especie específica o si se debe a una reactividad cruzada con proteínas que presentan estructuras proteicas similares a otros alérgenos dando lugar a resultados falsos positivos. Estos nuevos métodos diagnósticos junto a otros, como los test de activación de basófilos, están disponibles en unidades hospitalarias especializadas y puede ser útiles en el diagnóstico de pacientes con sintomatología alérgica compleja o grave, en la prescripción de una inmunoterapia más específica, en el diagnóstico y seguimiento de alergia alimentaria o alergia a medicamentos, y en la monitorización de tratamientos anti-IgE, aspectos que se deben conocer en AP para su derivación pertinente cuando sea necesario^{5,23}.

¿Cómo realizamos las pruebas de alergia en los niños con sospecha de alergia?

Pruebas cutáneas (prick test)

Características

La prueba de punción cutánea o prick test (PT) es un método de diagnóstico *in vivo*, que detecta IgE específica ligada a los receptores

celulares de la superficie de los mastocitos, tras provocar una reacción antígeno-anticuerpo con la punción sobre la piel de una selección de alérgenos.

Por su elevada sensibilidad y especificidad, sencillez de realización, amplio perfil de seguridad, inmediatez en los resultados y bajo coste es considerada la prueba de elección en el diagnóstico de la atopia.

No existen contraindicaciones absolutas para su realización, pero debe desaconsejarse en caso de reacción grave previa a un prick, situación clínica inestable (por la posibilidad de presentar una reacción grave) y en caso de urticaria activa o dermografismo grave por el riesgo de obtener un resultado falso positivo. La administración de medicamentos, especialmente antihistamínicos y corticoides tópicos interfiere con los resultados, por lo que estos deben suspenderse entre 4 y 15 días antes de realizar el PT. Si no es posible, se deben realizar pruebas *in vitro*.

No hay descritas en la literatura reacciones mortales originadas por esta prueba y las reacciones sistémicas son muy infrecuentes. Estudios retrospectivos con series amplias²⁴, sitúan la probabilidad de reacción tras PT con neumoalérgenos entre un 0,01-0,02%, ninguna de ellas severa. En una serie pediátrica²⁵ todas las reacciones aparecieron tras la realización de PT con alimentos frescos, en lactantes menores de 6 meses con antecedentes personales de eczema atópico y antecedentes familiares de alergia. Todos los casos descritos se resolvieron en menos de 1 hora con medidas de reanimación.

Indicaciones

- El estudio de los pacientes con asma de cualquier intensidad o cuando existe discordancia entre la clínica y el resultado de una cuantificación inicial de IgE específica. Puede realizarse a cualquier edad.
- El estudio de todos los casos de rinitis y conjuntivitis alérgica perenne y aquellos casos de rinitis y conjuntivitis alérgicas estacional resistentes al tratamiento, o

asociadas a asma polínico o a alergia alimentaria^{5,10}.

- Identificación de aquellos alérgenos alimentarios asociados a dermatitis atópica moderada y severa en lactantes y preescolares sobre todo menores de 3 años^{5,10}.

Es una herramienta que debe estar a disposición del primer nivel asistencial, tras formación previa del profesional sanitario en la ejecución de la prueba y la interpretación de los resultados²⁶⁻²⁸.

Resumen de la técnica

1. Preparación previa: informar a la familia y al niño, realizar en consulta programada, preparar todo el material necesario, disponer de equipo de reanimación
2. Realizar la técnica:
 - Limpiar la piel de cara anterior del antebrazo con alcohol y dejar secar por evaporación
 - Identificar la zona de piel donde se colocará cada alérgeno
 - Depositar las gotas con los extractos de manera ordenada y separada por unos 3 cms, empezando por el control negativo y terminando con el control positivo (histamina)
 - Puncionar la piel atravesando cada gota con una lanceta estandarizada para PT, de manera perpendicular a la piel, sin inducir sangrado
 - Retirar 1-3 minutos después los restos del extracto por absorción, sin fricción
 - Leer el resultado a los 15-20 minutos, midiendo con una regla milimetrada el habón y expresando el resultado del diámetro mayor y su perpendicular, en mm.
 - Registrar el resultado

La presencia de un habón de tamaño superior a 3 mm indica sensibilización a dicho alérgeno, pero hay que correlacionar el resultado con la historia clínica para interpretar

correctamente su relación con la sintomatología.

Según las recomendaciones de un estudio multicéntrico europeo²⁹ y la Guía Española para el Manejo del Asma¹⁴, la batería habitual debe contener 13-18 alérgenos e incluir ácaros, pólenes y/o mezclas de pólenes de gramíneas, árboles y malezas, variables en función de la localización geográfica, epitelios de perro y gato, cucarachas y hongos. La selección de alérgenos dependerá en cada caso de los datos aportados por la historia clínica y el mapa alérgico de la zona.

Con respecto a la dermatitis atópica moderada o grave en los menores de 3 años el PT debería incluir al menos huevo y leche así como otros alérgenos alimentarios sospechados por la historia clínica con el objetivo de identificar algún alimento que pudiera agravarla. En los mayores de esta edad afectados de dermatitis atópica, dado que la prevalencia de alergia alimentaria disminuye debido a la favorable historia natural, es recomendable estudiar la sensibilidad alérgica a inhalantes, fundamentalmente los ácaros del polvo ya que son potenciales agravantes de esta enfermedad alérgica cutánea⁵.

Inmunoglobulina E específica (IgE específica)

Características

La determinación cuantitativa del nivel de IgE específica frente a distintos alérgenos se considera el patrón oro o método de referencia en el diagnóstico de la alergia, por su elevada sensibilidad y especificidad y porque permite cuantificar la respuesta y conocer el grado de sensibilización según el nivel de anticuerpos. El resultado está estandarizado y sometido a controles de calidad.

La técnica habitualmente utilizada es el sistema CAP®, basado en un fluoroenzimoinmunoensayo (FEIA), que es más sensible que el RAST y es capaz de detectar niveles muy bajos de IgE específica sérica. Los

resultados se pueden expresar en clases (de 0 a 6) o en KU/L, dependiendo del nivel de anticuerpos detectado aunque en la actualidad se tiende a indicar sólo el nivel de anticuerpos en KU/L. El resultado es positivo si detectan valores superiores a 0,35 KU/L de IgE específica. Por encima de 3,5 KU/L se consideran niveles altos de sensibilización.

En pacientes con una historia clínica compatible, la presencia de IgE específica es suficiente para llegar al diagnóstico de enfermedad alérgica, en cualquiera de sus variantes clínicas.

Otras ventajas de la determinación sérica de IgE específica son la ausencia de riesgo para el paciente, que no se ve interferida por fármacos y que sólo requiere una pequeña muestra de suero. El inconveniente principal es su coste más elevado, la necesidad de realizar una extracción y el retraso en los resultados.

Indicaciones

- Es útil en el diagnóstico de la alergia a cualquier edad. En el asma del lactante y preescolar y en general en el niño menor de 5 años con clínica compatible, se deben solicitar alérgenos alimentarios (leche, huevo) e inhalantes: la presencia y cuantificación de IgE específicas tiene valor pronóstico para el asma persistente y en los lactantes y niños pequeños en los que se sospecha una marcha atópica.
- En niños mayores de esta edad, es de elección cuando no pueden realizarse el PT ni otras técnicas *in vitro* de diagnóstico rápido (*ImmunoCap®Rapid*), por contraindicación o falta de disponibilidad. Finalmente, se practicará siempre que exista discordancia entre la clínica y el resultado de otras pruebas^{26-28,30}.
- Al igual que el PT está indicada en el estudio de todos los casos de rinitis y conjuntivitis alérgica perenne y aquellos casos de rinitis y conjuntivitis alérgicas estacional resistentes

al tratamiento, o asociadas a asma polínico o a alergia alimentaria^{5,10}.

- Puede utilizarse como segundo paso tras una prueba de cribado positiva, o inicialmente cuando ésta no está disponible.
- También es útil en la identificación de aquellos alérgenos alimentarios asociados a dermatitis atópica moderada y grave en lactantes y preescolares sobre todo menores de 3 años^{5,10}.

Phadiatop® y Phadiatop Infant®

Características

Es una técnica *in vitro*, cualitativa, de cribado inicial, que confirma o excluye la presencia de sensibilización mediada por IgE ante determinados alérgenos, en una muestra de sangre venosa. En una segunda fase, si la prueba ha sido positiva, el laboratorio cuantificará la IgE específica frente a los alérgenos que contiene Phadiatop®, en la misma muestra de sangre inicial. Si el resultado es negativo, no son necesarias más determinaciones, ya que la probabilidad de alergia es muy baja^{27,28,30}. Con esta estrategia mejora el coste-beneficio de la determinación de IgE específicas y permite obtener información objetiva sobre la presencia de sensibilización en niños con sospecha clínica de enfermedad alérgica.

Phadiatop® contiene una mezcla de neumoaérgenos prevalentes (ácaros, pólenes, epitelios de perro y gato, hongos) responsables de más del 90% de sensibilizaciones en niños mayores de 5 años. Phadiatop® infant contiene además de neumoaérgenos, una selección de alérgenos alimentarios (leche, huevo, cacahuete, soja y gamba) que suponen, en conjunto, más del 98% de los antígenos responsables de la sensibilización alérgica en niños menores de 4 años.

El estudio multicéntrico APIA⁴, realizado por el GVR, ha demostrado la utilidad de éste método como prueba de cribado en niños con dermatitis atópica, sibilancias recurrentes y asma, superando a la IgE total (que debe ser evitada como prueba de cribado inicial)

para detectar correctamente a los pacientes sensibilizados.

Indicaciones

Las mismas que la determinación de IgE específica.

ImmunoCap® Rapid

Características

Es una técnica de diagnóstico *in vitro*, comercializada en España desde el año 2005, que permite la detección rápida de sensibilización IgE mediada frente a determinados alérgenos, a partir de una muestra de sangre capilar obtenida por punción del pulpejo del dedo.

Para niños, está disponible el perfil sibilancias/rinitis que incluye 10 alérgenos: 8 neumalérgenos (gato, perro, abedul, olivo, artemisia, parietaria, hierba timotea, ácaro) y 2 alérgenos alimentarios (huevo y leche).

Es una técnica cualitativa, puesto que informa de un resultado positivo o negativo de forma individualizada frente a cada alérgeno del panel, y también semicuantitativa, ya que varía la intensidad de la coloración de las bandas de cada alérgeno del panel según la cantidad de IgE específica presente frente a cada alérgeno estudiado.

Las ventajas principales de esta técnica son la sencillez de realización que facilita su uso en los niños más pequeños, su fácil interpretación y la rapidez en la obtención de resultados, ya que en 20 minutos se conoce la respuesta, en la propia consulta.

Entre las limitaciones que puede tener esta técnica estaría la falta de un perfil de alérgenos más orientado a cada zona geográfica y la menor sensibilidad cuando el nivel de anticuerpos detectados es inferior a 1 Ku/L, sin embargo es una técnica aconsejable para su implementación en AP.

Indicaciones

Aunque se precisan series más amplias para determinar claramente su papel en el diagnóstico de la alergia, los estudios publicados hasta ahora hacen que sea una técnica especialmente interesante para el diagnóstico de la alergia en AP³⁰⁻³¹.

Está indicada en el estudio inicial de los pacientes con asma, rinoconjuntivitis alérgica o dermatitis atópica moderada o severa. Como incluye alérgenos de huevo y leche, resulta de interés en niños menores de 4 años, en los que la sensibilización a alimentos actúa como marcador pronóstico de un posible fenómeno de marcha atópica y en casos de sospecha clínica de alergia alimentaria (huevo o leche) asociada a dermatitis atópica. Ante un resultado negativo, no concordante con la clínica, es necesario realizar otras pruebas.

Resumen de la técnica del ImmunoCap® Rapid

1. Preparación previa: informar a la familia y al niño, realizar en consulta programada, preparar todo el material necesario.
2. Realizar la técnica:
 - Abrir un dispositivo
 - Calentar el dedo y obtener por punción del pulpejo 110 µl de sangre capilar
 - Depositar la sangre en el pocillo del dispositivo destinado al efecto. A los 5 minutos, añadir solución de desarrollo en el pocillo inferior
 - Leer el resultado a los 15 minutos. Se considera positivo cualquier línea coloreada frente a cada uno de los 10 alérgenos, variando de rosa pálido a rojo intenso y es negativo ante la ausencia de color.
 - Registrar el resultado

En la Tabla I se resumen las técnicas indicadas y disponibles para el estudio de la alergia en AP.

Diagnóstico por componentes o diagnóstico molecular

El diagnóstico por componentes alérgicos naturales o recombinantes supone una gran mejoría en el diagnóstico y tratamiento de los pacientes alérgicos, ya que junto con la historia clínica y otros métodos diagnósticos *in vivo* e *in vitro* mejora la precisión diagnóstica. En los próximos años es deseable que su disponibilidad se extienda progresivamente también en AP.

Para una mejor comprensión de lo que significa el diagnóstico molecular debemos conocer las diferencias entre fuente alérgica, extracto alérgico y molécula alérgica³²:

- **Fuente alérgica:** tejido, partícula, alimento u organismo capaz de inducir alergia (por ejemplo, caspa de gato, D. Pteronyssinus, polen de Phleum, leche, etc.).
- **Extracto alérgico:** mezcla cruda no fraccionada de proteínas alérgicas y no alérgicas, polisacáridos y lípidos, obtenida a partir de la extracción de una fuente alérgica (por ejemplo, granos de polen).
- **Molécula alérgica (alérgeno):** molécula (por ejemplo, proteína o glucoproteína) derivada de una fuente alérgica determinada que es identificada por anticuerpos específicos de clase IgE. Los alérgenos puede ser obtenidos a partir de fuentes naturales (alérgenos naturales purificados) o alérgenos producidos utilizando tecnología DNA-recombinante (alérgenos recombinantes).

Mientras que con los métodos tradicionales se identifican básicamente sensibilizaciones frente a fuentes proteicas alérgicas, el diagnóstico molecular permite identificar moléculas con capacidad alérgica, lo que permite disponer de una base de alérgenos que cada vez es más completa y numerosa^{23,32}. Estas determinaciones de componentes o moléculas alérgicas se pueden realizar individualmente a través de la medición de anticuerpos IgE específicos mediante el sistema de diagnóstico ImmunoCAP® y otros,

o bien de forma simultánea y agrupada a través de un biochip, ImmunoCAP ISAC® (Immuno Solid-phase Allergen Chip System), con 112 componentes de 51 fuentes de alérgenos acoplados a un microchip. Las unidades de medida son ISUs (ISAC Standardized Units) con una fiabilidad validada pero no son equiparables con las unidades de IgE específica.

El uso actual del diagnóstico molecular permite diferenciar si se trata de una sensibilización primaria o especie específica o si se debe a una reactividad cruzada con proteínas que presentan estructuras proteicas similares a otros alérgenos (denominados *panalérgenos*) dando lugar a resultados falsos positivos. Así, los panalérgenos son proteínas ampliamente extendidas en los seres vivos (fundamentalmente, aunque no de forma exclusiva, en el reino vegetal), implicadas en funciones biológicas importantes (generalmente de defensa), por lo que sus secuencias y estructuras están altamente conservadas a lo largo de la evolución de los seres vivos y por ello están presentes en especies muy diferentes, de forma idéntica o con escasas variaciones en su conformación.

Los panalérgenos más estudiados (Tabla II) son las proteínas transportadoras de lípidos (LTPs), las profilinas, las proteínas de almacenamiento, las polcalcinas, homólogos de Bet v 1 (PR-10) y la tropomiosina^{23, 40}. Las polcalcinas se encuentran en pólenes, las proteínas de almacenamiento en frutos secos y semillas, y las profilinas, homólogos de Bet v 1 y LTPs en alimentos y en pólenes. La tropomiosina está presente en el músculo de animales invertebrados.

Proteínas transportadoras de lípidos, LTPs:

Las proteínas transportadoras de lípidos (lipid transfer proteins; LTP, por sus siglas en inglés), son proteínas de 9 kDa de peso cuya función principal es defensiva frente a infecciones y estructural, participando en la formación de la cutícula y en la transferencia de los fosfolípidos desde los liposomas a la

mitocondria. Están distribuidas ampliamente en el reino vegetal, presentes en la piel y capas externas de las frutas, hojas de las plantas, en el polen de diversas especies (Ole e7; Platanus, Pla a 3) y en el látex (Hev b 12). Juegan un papel principal en la alergia a frutas rosáceas, destacando melocotón (Pru p 3) y manzana (Mal d 3) entre otras³³⁻³⁴.

Las LTP son resistentes a la digestión y al calor, por lo que pueden producir síntomas con alimentos incluso procesados, como los zumos y las mermeladas. Estas características son las que le confieren su capacidad de ser sensibilizante primario vía digestiva produciendo síntomas locales como náuseas, vómitos, dolor abdominal o síndrome de alergia oral (SAO) con prurito oral u orofaríngeo que en ocasiones se acompaña de disfonía o edema de labios, lengua, úvula y laringe. También puede producir reacciones sistémicas como urticarias, asma, rinoconjuntivitis alérgica, incluso anafilaxia, debido a que llegan al tracto digestivo intactas³³⁻³⁵. Por otro lado, las LTP al localizarse en las capas externas de las plantas y frutas explica los diferentes síntomas cuando se come fruta sin pelar o pelada en pacientes alérgicos³².

Proteínas de almacenamiento

Las proteínas de almacenamiento están presentes en los frutos secos y semillas. Son proteínas resistentes al calor y a la digestión por lo que pueden producir síntomas no sólo con los alimentos crudos sino también con los alimentos cocinados. Se asocian con reacciones sistémicas graves además del SAO. Entre los alérgenos más representativos están el cacahuete (Ara h 2, Ara h 6, Ara h 7, Ara h 1, Ara h 3), avellana (Cor a 9), trigo (Tri a 19)^{23,32,40}.

Profilinas

Son proteínas de 12-15 kDa, que se encuentran en todas las células eucarióticas, siendo su principal función estimular el ensamblaje de los filamentos de actina en las células. Se encuentran en vegetales, pólenes, látex y veneno de himenópteros y son

reconocidas en el 10-30% de los pacientes con alergia a polen y vegetales^{32,36}.

Los pacientes alérgicos a profilinas se sensibilizan primariamente por vía inhalatoria al alérgeno (rinitis, conjuntivitis, etc.) y posteriormente la ingesta de alimentos con este mismo panalérgeno desencadena síntomas digestivos. Los síntomas que producen se limitan a cavidad oral, produciendo SAO debido a que las profilinas resisten las amilasas orales, pero en cambio son sensibles al calor, digestión gástrica así como a las pepsinas digestivas³⁷⁻³⁹.

Se han descrito diferentes síndromes relacionados con las profilinas como el síndrome polen de gramíneas (profilina de gramíneas Phl p 12) y frutas rosáceas (profilina de frutas como la del melocotón, Pru p 4); síndrome abedul-frutas rosáceas (por reactividad cruzada entre la profilina del abedul Bet v 2 con la de la manzana, Mal d 2), síndrome plátano de sombra y avellana, cacahuete, plátano, manzana, lechuga, garbanzo; síndrome apio-artemisia-especies; o síndrome artemisia y mostaza. También es frecuente el síndrome látex-frutas por sensibilización a la profilina del látex (Hev b 8) y sensibilización a alimentos como plátano, piña, kiwi, aguacate y castaña³².

Tropomiosina

Es una proteína fibrosa presente en el músculo de animales invertebrados como ácaros, cucarachas, insectos, crustáceos (gambas, langostas, cigalas...), moluscos como bivalvos (mejillones, almejas, ostras,...), cefalópodos (calamares, sepia, pulpo...) y gasterópodos (caracol, lapa...).

Son proteínas termoestables e hidrosolubles, resistentes al calor y con capacidad de evaporación. Tras la ingesta pueden producir urticaria y angioedema agudo que son los síntomas más frecuentes. También dermatitis de contacto y urticaria de contacto. Tras inhalación del vapor pueden producir síntomas de rinoconjuntivitis y asma^{23,32,40}.

La tropomiosina (Der p 10) que contienen los ácaros explicaría la existencia de reactividad cruzada entre los ácaros y todas las

especies de invertebrados mencionadas, incluso en pacientes que por ejemplo, nunca han ingerido mariscos.

Homólogos de Bet v 1 (PR-10)

Son proteínas de defensa que se expresan en situaciones desfavorables para las plantas como la exposición a contaminantes, infecciones, estrés, etc. Estas proteínas son responsables del síndrome de alergia oral en aquellos pacientes con alergia al polen de abedul (muy presente en el norte y centro de Europa, aunque también en el norte de España) cuando ingieren frutas o verduras, debido a la homología estructural del alérgeno mayor del abedul (Bet v 1) con el alérgeno mayor de la manzana (Mal d 1), melocotón (Pru p 1), cereza (Pru av 1), pera (Pyr c 1), pero también con otros alérgenos presentes en la avellana (Cor a 1), cacahuete (Ara h 8), apio (Api g 1) y algunos otros. Ocasionalmente pueden desencadenar síntomas sistémicos^{32,37}.

Polcalcinas

La función principal de estas proteínas de aproximadamente 9 kDa está relacionada con la germinación y el crecimiento. Las polcalcinas están incluidas en la superfamilia de las proteínas ligadoras de calcio y se expresan en el polen de árboles (olivo, Ole e 3), malezas (Chenopodium, CHe a 3) y gramíneas (Phleum, Phl p 7)^{23,32,40}.

Además de las ventajas del diagnóstico por componentes ya comentadas de una mayor precisión y eficacia diagnóstica, también es posible conocer aquellos pacientes sensibilizados a determinados alérgenos con más riesgo de desarrollar anafilaxia. El riesgo de causar síntomas y reacciones sistémicas graves es mayor con las proteínas de almacenamiento, y después en orden decreciente las LTP, PR-10 y profilinas, siendo dependiente de la estabilidad de la proteína alérgica y no solo de la cantidad de alérgeno ingerida³².

Por otra parte, el diagnóstico molecular

puede también mejorar la selección de los pacientes y los alérgenos específicos para la inmunoterapia específica en caso de estar indicada en la alergia respiratoria a inhalantes y al veneno de himenópteros^{23,40}.

Otras aplicaciones del diagnóstico molecular son: conocer el riesgo de tener reacciones en las pruebas de provocación a alimentos, conocer qué riesgo existe según la forma de preparación del alimento administrado o el riesgo de reacciones graves. En este sentido, la sensibilización a ovomucoide (Gal d 3) implica un mayor riesgo de persistencia de la alergia al huevo o en el caso del cacahuete la sensibilización a Ara h 8 aumenta la probabilidad de que remita la alergia al cacahuete.

Aplicabilidad del diagnóstico por componentes para la práctica clínica diaria

Además de la batería habitual en el prick-test de 13-18 aeroalérgenos entre los que se incluirían ácaros, pólenes y/o mezclas de pólenes de gramíneas, árboles y malezas (variables en función de la localización geográfica), epitelios de perro y gato, cucarachas y hongos, se podrían incluir panalérgenos como profilina, LTP y la tropomiosina. Por otro lado, es posible estudiar *in vitro*, en casos seleccionados, alérgenos recombinantes a través del ImmunoCAP® o ImmunoCAP® ISAC en caso de estar disponible, habitualmente tras derivación hospitalaria.

Entre los inconvenientes principales del diagnóstico molecular destacan su coste elevado que impide la generalización de su uso a nivel de AP e incluso a nivel hospitalario y la necesidad de realizar una extracción venosa.

Sin embargo, aunque el diagnóstico molecular supone un salto cualitativo en cuanto a la información disponible de los problemas alérgicos del paciente, sigue siendo la historia clínica el pilar fundamental en el estudio y diagnóstico de la alergia ya que las sensibilizaciones encontradas pueden no tener relevancia clínica.

PUNTOS CLAVE

- La prevalencia de enfermedades alérgicas en la niñez es elevada en nuestro entorno geográfico.
- Ante una historia clínica compatible con alergia, el pediatra de AP realizará los estudios pertinentes para demostrar sensibilización mediada por IgE a cualquier edad.
- En los niños menores de 4 años debe descartarse siempre sensibilización a alimentos y neumoalérgenos. En los mayores de esa edad, se investigarán principalmente neumoalérgenos.
- La cuantificación de IgE específica, el prick test o ImmunoCap® Rapid son técnicas necesarias para confirmar una alergia clínicamente sospechada y deben estar disponibles para su uso en AP.
- Phadiatop Infant® es una prueba de cribado inicial que permite el estudio de alergia alimentaria y/o neumoalergenos prevalentes en niños menores de 4 años con sibilancias y/o dermatitis atópica.
- El diagnóstico molecular es la tercera fase en la investigación alergológica cuando la historia clínica (1ª fase) y la cuantificación de IgE específica, prick test, ImmunoCap® Rapid (2ª fase) no son concluyentes. Dadas las limitaciones de los medios complementarios en AP y mientras no estén disponibles quedaría reservado el diagnóstico molecular al nivel hospitalario.
- Los alérgenos recombinantes se pueden utilizar tanto en pruebas *in vivo* (prick test) como *in vitro* (ImmunoCAP® o ImmunoCAP® ISAC). En pruebas *in vivo* su uso está restringido a extractos purificados (profilina, tropomiosina, LTP, etc.) y en *in vitro*, comparados con los extractos alergénicos, los alérgenos recombinantes suponen un enorme salto cualitativo con múltiples ventajas permitiendo un diagnóstico y un tratamiento mucho más preciso.
- La historia clínica es el pilar fundamental en el estudio y diagnóstico de la alergia ya que las sensibilizaciones encontradas pueden no tener relevancia clínica.

BIBLIOGRAFIA

- 1- Estudio Internacional de Asma y Alergia en la Infancia. (Estudio ISAAC). [Fecha de acceso: 01 de noviembre de 2017]. Disponible en <http://www.respirar.org/index.php/respirar/epidemiologia/observatorio-del-estudio-isaac>
- 2- Carvajal I, García 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.
- 3- Garde J, Ibáñez MD. Alergia en menores de 14 años. En: Alergológica 2005. SEIAC. Madrid, Luzán Ed 2006:323-387.
- 4- Carvajal I, Díaz C, Cano A, Torregrosa MJ, Barahona A, Aguilar M et al. Spanish map of allergic sensitisation in 0-5 year old children presenting wheezing and/or eczema. Allergy 2007;62(Suppl.83):83.
- 5- Eigenmann PA, Atanaskovic-Markovic M, O'B Hourihane J, Lack G, Lau S, Matricardi PM, et al. Testing children for allergies: why, how, who and when. An updated statement of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI) Section on Pediatrics and the EAACI-Clemens von Pirquet Foundation. Pediatr Allergy Immunol 2013;24:195-209.
- 6- Krakowski AC, Eichenfield LF, Dohil MA. Management of Atopic Dermatitis in the Pediatric Population. Pediatrics 2008;122(4):812-24.
- 7- Lau S, Nickel R, Niggemann B, Gruber C, Sommerfeld C, Illi S, et al. MAS Group. The development of childhood asthma: lessons from the German Multicentre Allergy Study (MAS). Paediatr Respir Rev 2002 Sep;3(3):265-272.
- 8- Illi S, Von Mutius E, Lau S, Nickel R, Niggemann B, Sommerfeld C et al. Multicenter Allergy Study Group. The pattern of atopic sensitization is associated with the development of asthma in childhood. J Allergy Clin Immunol 2001;108:709-714
- 9- Zethraeus N, Petersson CJ, Dozzi M, Borres MP, Vignati G, Fiocchi A. Health-care cost reduction resulting from primary-care allergy testing in children in Italy. Italian Journal of Pediatrics 2010;36:61.
- 10- Sicherer SH, Wood RA and the Section on Allergy and Immunology. Allergy Testing in Childhood: Using allergen-Specific IgE Tests. Pediatrics 2012;129(1):193-7
- 11- Bacharier LB, Boner A, Carlsen H, Eigenmann PA, Frischer T, Götz M, Helms PJ et al. Diagnosis and treatment of asthma in childhood: a PRACTALL consensus report. Allergy 2008;63:5-34.
- 12- British Guideline on the Management of Asthma. 2016. [Fecha de acceso: 1 de noviembre de 2017]. Disponible en: <http://www.sign.ac.uk/sign-153-british-guideline-on-the-management-of-asthma.html>
- 13- Global initiative for asthma. Global strategy for asthma management and prevention. Updated 2017. [Fecha de acceso: 1 de noviembre de 2017]. Disponible en: <http://www.ginasthma.com/>.
- 14- Guía Española para el manejo del asma. GEMA 4.1. 2016. [Fecha de acceso: 1 de noviembre de 2017]. Disponible en: www.gemasma.com.
- 15- Castillo JA, De Benito J, Escribano A, Fernández M, García S, Garde J et al. Consenso sobre tratamiento del asma en pediatría. An Pediatr (Barc) 2007;67:253-73.
- 16- Guía de Práctica clínica sobre asma infantil.

Servicio Vasco de Salud. 2015. [Fecha de acceso: 1 de noviembre de 2017]. Disponible en <http://www.respirar.org/index.php/respirar/biblioteca/textos-clave>

17- 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;58:559-569.

18- Bercedo Sanz A, Gómez Serrano M, Redondo Figuero C, Martínez Herrera B, Rollán Rollán A. Guía Clínica de manejo del asma bronquial en niños y adolescentes de Cantabria en Atención Primaria. Servicio Cántabro de Salud 2006. [Fecha de acceso: 1 de noviembre de 2017]. Disponible en: <http://www.respirar.org/index.php/respirar/organizar-la-asistencia-sanitaria/programas-integrales>

19- Atención al niño asmático. Servicio Aragonés de Salud. Gobierno de Aragón. 2004. [Fecha de acceso: 1 de noviembre de 2017]. Disponible en <http://www.respirar.org/index.php/respirar/organizar-la-asistencia-sanitaria/programas-integrales>

20- Brozek JL, Bousquet J, Baena-Cagnani CE, Bonini S, Canonica GW, Casale TB et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) guidelines: 2010 Revision. *J Allergy Clin Immunol* 2010;126:466-476.

21- Red Española de Aerobiología. [Fecha de acceso: 1 de noviembre de 2017]. Disponible en: http://www.uco.es/rea/enlaces/aero_espa.html

22- Martorell A, Alonso E, Echeverría L, Escudero C, García-Rodríguez R, Blasco C, et al. Expert panel selected from members of the Spanish Societies of Pediatric Allergology, Asthma and Clinical Immunology (SEICAP) and Allergology and Clinical Immunology

(SEAIC). Oral immunotherapy for food allergy: A Spanish guideline. *Immunotherapy egg and milk Spanish guide (items guide)*. Part I: Cow milk and egg oral immunotherapy: Introduction, methodology, rationale, current state, indications contraindications and oral immunotherapy build-up phase. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2017;45(5):508-518.

23- Sastre J. Molecular diagnosis in allergy. *Clinical & Experimental Allergy* 2010;40:1442-1460.

24- Valyasevi M, Maddox DE, Li J. Systemic reactions to allergy skin test. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1999;83:132-6.

25- Devenney I, Falth-Magnusson K. Skin prick test may give generalized allergic reactions in infants. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2000;85:457-60.

26- Díaz CA. Taller de diagnóstico de la alergia en el asma. [Fecha de acceso: 1 de noviembre de 2017]. Disponible en: <http://www.respirar.org/index.php/respirar/formacion-continuada/taller-de-diagnostico-de-alergia/html>

27- Castillo Laita A. La exploración del niño alérgico. *FAPap Monogr*. 2016;2:2-11

28- Morell JJ, Bamonde L, Mora I, Pascual J. Diagnóstico etiopatogénico del asma. En: Cano A, Díaz C, Montón JL. (eds). *Asma en el niño y adolescente*, 2ª ed. Madrid: Editorial Ergón 2004.

29- Bousquet J, Burbach G, Heinzerling LM, Edenharter G, Bachert C, Bindslev-Jensen C et al. GA²LEN skin test study III: Minimum battery of test inhalent allergens needed in epidemiological studies in patients. *Allergy* 2009;64:1656-1662.

30- Mora I, Díaz CA. Nuevas herramientas

diagnósticas de la alergia: utilidades en Atención Primaria. *Anales de Pediatría Continuada* 2008;6(1):30-3.

31- Díaz C, Torregrosa MJ, Carvajal I, Cano A, Fos E, García A et al. Accuracy of ImmunoCap™ Rapid in the diagnosis of allergic sensitization in children between 1 and 14 years with recurrent wheezing: the Irene study. *Pediatr Allergy Immunol* 2009;20:601-609.

32- Nieto A, Nieto M, Mazón A. Progresos en el diagnóstico de la alergia. *Revista Alergia México* 2014;61:336-356.

33- Fernández-Rivas M. Clinically relevant peach allergy is related to peach LTP, Prup 3, in the Spanish population. *J Allergy Clin Immunol* 2003;112:789-95.

34- Pastorello EA. Clinical role of LTP in food allergy. *Mel Nutr Food Res* 2004;48(5):356-62.

35- Fernández-Rivas M. Apple allergy across Europe: how allergen sensitization profiles determine the clinical expression of allergies to plant foods. *J Allergy Clin Immunol* 2006;118(2):481-8.

36- Rodríguez del Río P, Díaz-Perales A, Sánchez-García S, Escudero C, Ibáñez MD, Méndez-Brea P et al. Profilin, a change in the paradigm. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2018;Vol. 28(1). doi:10.18176/jiaci.0193

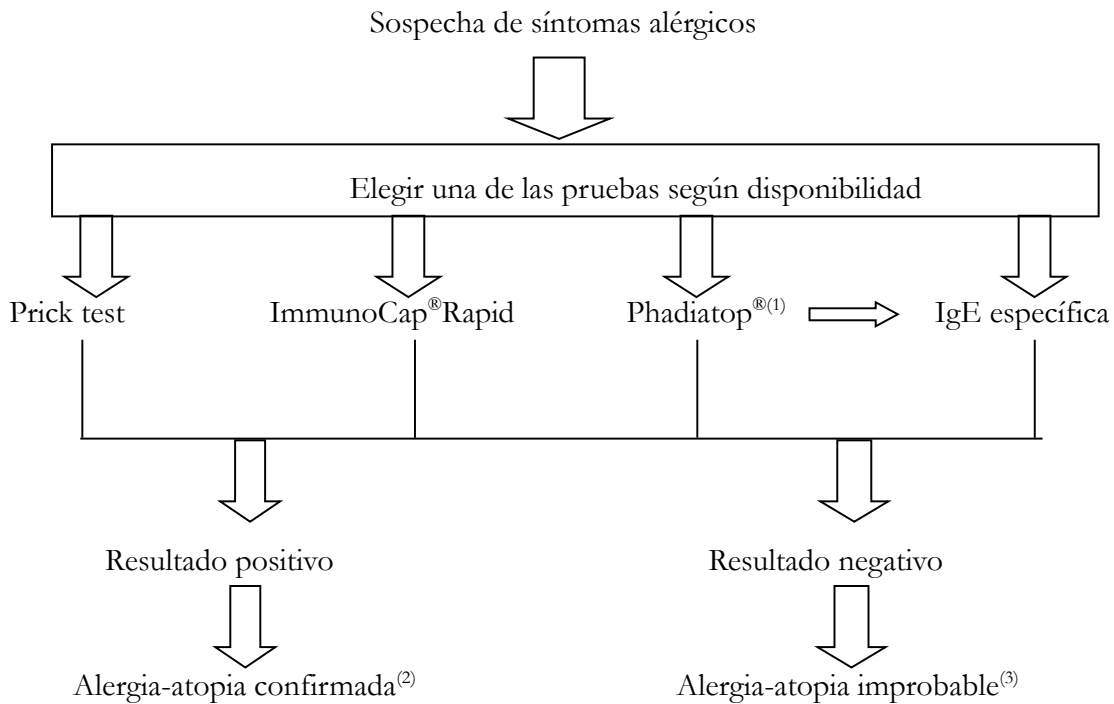
37-Bohle B. Cooking birch pollen-related food: divergent consequences for IgE- and T cell-mediated reactivity in vitro and in vivo. *J Allergy Clin Immunol* 2006;118(1):242-9.

38- López –Torrejón G. An experimental and modeling-based approach to locate IgE epitopes of plant profilin allergens. *J Allergy Clin Immunol* 2007 Jun;119(6):1481-8.

39-Rodríguez-Pérez R. Profilin is a relevant melon allergen susceptible to pepsin digestion in patients with oral allergy syndrome. *J Allergy Clin Immunol* 2003;111:634-9.

40- Canonica GW, Ansotegui IJ, Pawankar R, Schmid-Grendelmeier P, van Hage M, Baena-Cagnani CE, et al. A WAO - ARIA - GA²LEN consensus document on molecular-based allergy diagnostics. *World Allergy Organization Journal* 2013;6(1):17

Tabla I. Algoritmo-resumen para el estudio alérgico en Atención Primaria



(1)- Elegir Phadiatop®Infant en menores de 4 años. Si la prueba es positiva se individualizan y cuantifican las IgE específicas.

(2)- Correlacionar el resultado con la clínica.

(3)- Si discordancia con la clínica realizar otra prueba de alergia no solicitada inicialmente, descartar otros diagnósticos alternativos y si el problema persiste repetir el estudio pasado al menos un año.

Tabla II. Principales panalérgenos

Clasificación	Función	Alérgeno
PR14: LTP Proteínas de transferencia de lípidos	Antifúngicos, bactericidas	Pru p 3 melocotón, Mal d 3 manzana, Prv av 3 cereza, Pru ar 3 albaricoque, Ara h 9 cacahuete, Cor a 8 avellana Ole e 7 olea europea, Pla a 3 platanus, Hev b 12 látex
Proteínas de almacenamiento	Crecimiento	Ara h 2, Ara h 6, Ara h 7, Ara h 1, Ara h 3 cacahuete Cor a 9 avellana, Tri a 19 trigo
Profilinas	Ligadoras de actina	Hev b 8 hevea brasiliensis (látex) Cyn d 12 cynodon dactylon, Phl p 12 phleum pratense, Ole e 2 olea europea, Bet v 2 betula verrucosa, Par j 3 parietaria judaica, Pru p 4 melocotón, Mal d 2 manzana
R 10: homólogos betv1	Transporte de esteroides	Mald 1 manzana, Pru av 1 cereza, Pru ar 1 albaricoque, Pru p 1 melocotón, Pyr c 1 pera, Cor a 1 avellana, Ara h 8 cacahuete
Tropomiosina	Función contráctil	Pen a 1 gamba, Cha f 1 cangrejo, Der p 10 ácaros
Polcalcinas	Germinación, crecimiento	Ole e 3 olivo, CHe a 3 chenopodium, Phl p 7 phleum